

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE FARMÁCIA

GERUSA CARLA CORRÊA DE OLIVEIRA E ALVES SILVA

**EFETIVIDADE CLÍNICA COMPARATIVA DO ANÁLOGO DE  
INSULINA GLARGINA COM INSULINA NPH PARA TRATAMENTO DE  
PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1**

Belo Horizonte

2015

GERUSA CARLA CORRÊA DE OLIVEIRA E ALVES SILVA

**EFETIVIDADE CLÍNICA COMPARATIVA DO ANÁLOGO DE  
INSULINA GLARGINA COM INSULINA NPH PARA TRATAMENTO  
DE PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Área de concentração: Medicamentos em populações

Orientador: Juliana Álvares

Belo Horizonte

2015

S586e Silva, Gerusa Carla Corrêa de Oliveira e Alves.  
Efetividade clínica comparativa do análogo de insulina glargina com  
insulina NPH para tratamento de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1  
/ Gerusa Carla Corrêa de Oliveira e Alves Silva. . 2015.  
94 f. : il.

Orientadora: Juliana Álvares.

Dissertação (mestrado) . Universidade Federal de Minas Gerais,  
Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em  
Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Insulina . Teses. 2. Hemoglobina . Teses. 3. Diabetes mellitus  
. Teses. I. Álvares, Juliana. II. Universidade Federal de Minas Gerais.  
Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD:616.462



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA**  
**FARMACEUTICA**

**UFMG**

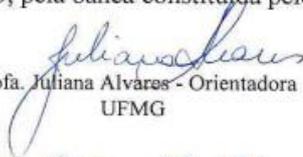
## FOLHA DE APROVAÇÃO

**EFETIVIDADE CLÍNICA COMPARATIVA DO ANÁLOGO DE INSULINA  
GLARGINA COM INSULINA NPH PARA TRATAMENTO DE PACIENTES COM  
DIABETES MELLITUS TIPO 1**

**GERUSA CARLA CORRÊA DE OLIVEIRA E ALVES SILVA**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACEUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Aprovada em 03 de agosto de 2015, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof. Juliana Alvares - Orientadora  
UFMG

  
Prof. Maria Auxiliadora Parreiras Martins  
UFMG

  
Prof. Vânia Eloisa de Araújo  
PUC/MG

Belo Horizonte, 3 de agosto de 2015.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus por me iluminar e me dar forças em momentos de desânimo e cansaço.

A professora Juliana Álvares por ter aceito me orientar, pela gentileza, pela compreensão acerca de minhas limitações e pela solicitude, disponibilidade e orientação dispensadas.

A minha família por me incentivar e auxiliar na concretização desse sonho, em especial à minha mãe Mariza e ao meu esposo Hélder que cuidaram tão bem de Inácio durante meus estudos.

Ao meu pequeno Inácio por compreender e aceitar os momentos de trabalho e ausência da mamãe.

A Luísa Tavares pela valiosa ajuda na digitação dos dados.

Aos professores Alessandra Maciel e Augusto Guerra, pelas sugestões prestadas por ocasião do exame de qualificação.

Ao Ramon Gonçalves pela ajuda na construção do banco de dados.

A Isabel Gomes pelo auxílio nas análises estatísticas.

A Renata Macedo pelas sugestões pertinentes acerca do trabalho.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia por todo ensinamento repassado.

Aos colegas do curso, pela convivência solidária e pelas ricas trocas de experiências.

As amigas do Setor de Medicamentos da Vigilância Sanitária de Betim pelo incentivo e auxílio.

## RESUMO

O análogo de insulina glargina é disponibilizado, no estado de Minas Gerais, a portadores de diabetes tipo 1 que atendam aos critérios do protocolo clínico da Secretaria de Estado de Saúde (SES). Atualmente, cerca de 3.200 pacientes são beneficiados, correspondendo a um custo anual de aproximadamente 11 milhões de reais. Todavia, resultados de vários estudos com alto rigor científico não demonstraram a superioridade do análogo de insulina glargina no controle metabólico dos pacientes, quando comparado ao tratamento padrão. Com o intuito de avaliar a efetividade clínica do análogo de insulina de longa duração glargina comparada à insulina DNA recombinante NPH, realizou-se um estudo de coorte prospectiva não concorrente de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1, que receberam o análogo de insulina por meio do componente especializado/alto custo da SES. Os dados foram coletados dos processos administrativos de 157 pacientes que solicitaram inclusão no programa entre janeiro de 2011 e dezembro de 2013. Os pacientes foram comparados a eles mesmos num cenário de mundo real, antes e após seis, 12 e 18 meses da utilização do análogo de insulina glargina. O nível glicêmico dos pacientes foi avaliado por meio de resultados laboratoriais de hemoglobina A glicosilada. O teste t pareado foi utilizado para comparação dos dados nos diferentes momentos. Foi estabelecida a frequência dos pacientes com controle glicêmico adequado frente valores de referência da literatura. A partir do controle glicêmico, os pacientes foram classificados em beneficiados e não beneficiados com o tratamento. A cada avaliação, foi analisada a frequência de pacientes que cumpriram o protocolo clínico, que determina a redução de 50% do valor excedente na hemoglobina A glicosilada em relação à avaliação precedente e a redução das crises hipoglicêmicas. As análises demonstraram redução estatisticamente significativa dos valores de hemoglobina A glicosilada no tratamento com o análogo glargina em comparação com tratamento utilizando a insulina NPH, aos 18 meses de acompanhamento. Foi verificado o relato de redução das crises hipoglicêmicas para 51% dos pacientes. A frequência de pacientes com controle glicêmico variou de 20,4% a 24,2% aos 18 meses. Dos 157 participantes, apenas 39 (24,8%) foram considerados beneficiados pelo tratamento. Observou-se o cumprimento do protocolo clínico para 24,2% dos pacientes aos 18 meses de utilização do análogo. O custo do análogo para a SES é de 258,77 reais (frasco de 10 mL), enquanto o custo da insulina NPH é de 11,57 reais (frasco de 10 mL), o que representa uma diferença de 2136% no custo do medicamento para o SUS. Diante da baixa efetividade clínica e do alto custo do medicamento, conclui-se que a política adotada atualmente acerca da disponibilização do análogo de insulina glargina no estado de

Minas Gerais, e nos demais Estados brasileiros em que o análogo é fornecido, deveria ser reavaliada. O desinvestimento e/ou renegociação de preços deveria ser embasada nos resultados de efetividade clínica associados a outros critérios, como avaliação de custo-efetividade, segurança e qualidade de vida do paciente, permitindo assim, a realocação dos recursos de forma racional.

**Palavras chave:** insulina glargina, hemoglobina A glicosilada, diabetes mellitus tipo 1, pesquisa comparativa de efetividade.

## ABSTRACT

The insulin analogue glargine is dispensed, in the state of Minas Gerais, to patients with diabetes *mellitus* type 1 that attend to criteria of Health Secretariat of Minas Gerais (SES-MG). Currently about 3200 patients are benefit, corresponds to R\$11 million annual. However, results of several studies with high scientific rigor have not been demonstrated the superiority of insulin analogue glargine in glycemic control of patients, compared to standard treatment. In order to evaluate the clinical effectiveness of insulin analogue glargine compared to recombinant DNA NPH insulin, we performed a non-concurrent cohort study of patients with type 1 diabetes, who received insulin analogue glargina through specialized component / high cost of the SES-MG. Data were collected from administrative procedures of 157 patients that have requested inclusion in the program between January 2011 and December 2013. Patients were compared to themselves in a real world scenario, before and after six, 12 and 18 months using the analog of insulin glargine. The glucose level of patients was assessed by laboratory results of glycosylated hemoglobin A. The paired t-test was used to compare the data. It was calculated the frequency of patients with adequate glycemic control forward reference values has been established in the literature. From the glycemic control, patients were classified into benefit or not benefit with treatment. It was evaluated the frequency of patients who complied with the clinical protocol, which determines the 50% reduction on the value exceeding in glycosylated hemoglobin A, compared to the previous evaluation. It was evaluated also the decrease of hypoglycemic crisis. The analysis of Hb1Ac values demonstrated better clinical effectiveness in treatment with insulin analogue glargine compared to treatment using NPH insulin, at 18 months of follow up It was verified the decrease of hypoglycemic crisis to 51% of patients. The frequency of patients with glycemic control varied from 20.4% to 24.2% at 18 months. Among the 157 participants, only 39 (24.8%) were considered benefited with treatment. It was observed compliance with the clinical protocol to 24,2% of patients. The cost of analogous is R\$ 258,77 (10 mL vial), while the cost of NPH insulin R\$11,57 (10 mL vial), that represents a difference of 2136% in the cost of medicine for the SUS. Due to the low clinical effectiveness and the high cost of the drug, it is concluded that the policy on the about availability of glargine insulin analogue in the state of Minas Gerais, and in other Brazilian states where the analogue is provided, should be reassessed. The divestment and / or renegotiation of prices should be grounded in the results of clinical effectiveness associated with other criteria such as cost-effectiveness

evaluation, safety and quality of life of the patient, thus allowing, the reallocation of resources rationally.

**Key Words:** insulin glargine, glycosylated hemoglobin A, type 1 diabetes, comparative effectiveness research.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Frequências absolutas e relativas das características demográficas dos pacientes incluídos no estudo.....	40
Tabela 2: Estatística descritiva dos dados de pacientes incluídos no estudo.....	41
Tabela 3: Dados de proporção de tratamento utilizado, contagem de carboidratos, tipo de insulina de ação rápida/ultrarrápida, frequência e horário de administração em uso de NPH e aos seis, 12 e 18 meses de utilização de glargina.....	43
Tabela 4: Medidas de tendência central, desvio padrão, variação encontrada e diferença para a dose de insulina basal e insulina de ação rápida prescrita em uso de insulina NPH, e uso de análogo de insulina glargina nos tempos zero, seis, 12 e 18 meses.....	45
Tabela 5: Medidas de tendência central, desvio padrão, variação encontrada e diferença para a dose de insulina basal em diferentes faixas etárias aos 18 meses de tratamento com o análogo de insulina glargina.....	46
Tabela 6: Medidas de tendência central, desvio padrão, variação encontrada e diferença entre valores de HbA1c e variabilidade glicêmica dos pacientes em uso de NPH, aos 6, 12 e 18 meses de utilização de glargina.....	48
Tabela 7: Proporção de pacientes com e sem controle glicêmico e proporção de pacientes com redução da hemoglobina A glicosilada em atendimento PCDT em uso de NPH, aos seis, 12 e 18 meses de utilização de glargina .....	48
Tabela 8: Análise univariada de variáveis demográficas, clínicas e relacionadas ao tratamento com o controle glicêmico em uso de NPH e aos seis, 12 e 18 meses de utilização de glargina para variáveis categóricas.....	50
Tabela 9: Análise univariada de variáveis demográficas, clínicas e relacionadas ao tratamento com o controle glicêmico em uso de NPH e aos seis, 12 e 18 meses de utilização de glargina para variáveis contínuas.....	54
Tabela 10: Modelo univariado para redução de hemoglobina A glicosilada .....	56
Tabela 11: Características demográficas, clínicas e relacionadas ao tratamento dos pacientes beneficiados e não beneficiados ao final de 18 meses de tratamento com o análogo de insulina glargina.....	57
Tabela 12: Características demográficas, clínicas e relacionadas ao tratamento dos pacientes beneficiados e não beneficiados ao final de 18 meses de tratamento com o análogo de insulina glargina.....	59

Tabela 13: Análise univariada de variáveis demográficas, clínicas e relacionadas ao tratamento com o benefício em utilização do análogo de insulina glargina aos 18 meses, para variáveis categóricas.....	60
Tabela 14: Análise univariada de variáveis demográficas, clínicas e relacionadas ao tratamento com o benefício em utilização do análogo de insulina glargina aos 18 meses, para variáveis contínuas.....	62
Tabela 15 ó Modelo Multivariado para redução de crises de hipoglicemia aos 18 meses de tratamento.....	63

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABPI	<i>Association of the British Pharmaceutical Industry</i>
ADA	Associação Americana de Diabetes
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPS	Banco de Preços em Saúde
BRATS	Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde
Ccates	Centro Colaborador do SUS ó Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DM1	<i>Diabetes Mellitus</i> tipo 1
DM2	<i>Diabetes Mellitus</i> tipo 2
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GPFE/UFMG	Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia da Universidade Federal de Minas Gerais
HbA1c	Hemoglobina A glicosilada
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços
LADA	Doença Autoimune Latente em Adultos / <i>Latent Autoimmune Diabetes in Adults</i>
NPH	Neutral Protamine Hagedorn
OMS/WHO	Organização Mundial de Saúde/ <i>World Health Organization</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PMVG	Preços Máximos de Venda ao Governo
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade/ <i>Quality Adjusted Life Years</i>
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SES-MG	Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais
SIM	Sistema de Informações de Mortalidade
SUS	Sistema Único de Saúde

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1	DIABETES <i>MELLITUS</i> .....	15
2.2	CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DO DIABETES .....	16
2.2.1	<i>Diabetes mellitus tipo 1</i> .....	16
2.2.2	<i>Diabetes mellitus tipo 2</i> .....	17
2.2.3	<i>Diabetes Gestacional</i> .....	17
2.2.4	<i>Outros tipos específicos de diabetes</i> .....	18
2.2.5	<i>Pré-diabetes</i> .....	18
2.3	EPIDEMIOLOGIA.....	19
2.4	DIAGNÓSTICO.....	21
2.5	CONTROLE GLICÊMICO.....	21
2.6	CUSTOS COM DIABETES.....	23
2.7	TRATAMENTO.....	24
2.7.1	<i>Insulinas de curta duração de ação</i> .....	28
2.7.2	<i>Insulinas de longa duração</i> .....	29
2.7.3	<i>Tratamentos disponibilizados para DM1 pelo SUS</i> .....	31
2.8	ANÁLOGO DE INSULINA GLARGINA EM MINAS GERAIS .....	31
2.9	DADOS DE SEGURANÇA, EFETIVIDADE E CUSTO DO ANÁLOGO DE INSULINA GLARGINA.....	33
2.10	EFETIVIDADE CLÍNICA COMPARATIVA.....	34
3	JUSTIFICATIVA .....	36
4	OBJETIVOS.....	37
4.1	OBJETIVO GERAL .....	37
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	37
5	MATERIAIS E MÉTODOS .....	38
5.1	DESENHO DO ESTUDO.....	38
5.2	POPULAÇÃO .....	38
5.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	38
5.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	38
5.5	AMOSTRA .....	39
5.6	VARIÁVEIS.....	40

5.7	FONTE DE DADOS .....	40
5.8	ANÁLISE DOS DADOS .....	40
6	RESULTADOS .....	43
6.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS PACIENTES.....	43
6.2	CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO.....	44
6.3	CONTROLE GLICÊMICO.....	49
6.4	REDUÇÃO NAS CRISES DE HIPOGLICEMIA.....	66
7	DISCUSSÃO.....	67
7.1	VARIAÇÃO DE PESO.....	67
7.2	DOSE.....	67
7.3	REDUÇÃO NAS CRISES DE HIPOGLICEMIA.....	68
7.4	REDUÇÃO NA HEMOGLOBINA GLICADA.....	69
7.5	CONTROLE GLICÊMICO.....	70
7.6	CUMPRIMENTO DO PROTOCOLO CLÍNICO X CUSTOS.....	72
7.7	LIMITAÇÕES.....	77
8	CONCLUSÃO.....	78
9	SUGESTÃO DE TRABALHOS FUTUROS.....	80
	REFERÊNCIAS .....	81
	ANEXO A ó Relatório para inclusão/renovação de fornecimento de análogos de longa duração .....	93
	ANEXO B ó Laudo de solicitação, avaliação e autorização de medicamentos .....	94

## 1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) conceitua o diabetes *mellitus* (DM) como uma doença crônica decorrente da não produção ou produção insuficiente de insulina pelo pâncreas ou, ainda, da impossibilidade de utilização eficaz da insulina produzida pelo organismo. Estima-se que a prevalência mundial do DM será de 366 bilhões de pessoas em 2030. No Brasil, 11,3 milhões de indivíduos serão portadores da síndrome no mesmo ano. (WHO, 2013).

O DM é classificado, de acordo com a etiologia, em quatro subclasses clínicas: o tipo 1, causado pela destruição autoimune das células beta pancreáticas e caracterizado pela deficiência absoluta de insulina; o tipo 2, caracterizado pela resistência insulínica e deficiência relativa de insulina; outros tipos específicos de diabetes (associados a síndromes ou condições clínicas identificáveis) e o diabetes gestacional. (INZUCCHI; SHERWIN, 2009).

O objetivo do tratamento do diabetes é manter os níveis glicêmicos compatíveis com os níveis fisiológicos. O controle alimentar, a prática de atividade física e o controle de peso corporal são fundamentais para evitar a progressão da doença (BRASIL, 2006). A insulinoterapia é a base do tratamento do diabetes tipo 1 podendo ser necessária também a pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2).

Atualmente, as opções de tratamento medicamentoso para promover o controle do paciente diabético envolvem diferentes preparações de insulina, e seus análogos, com tempos de ação e esquemas posológicos variados. Em Minas Gerais, os medicamentos disponibilizados para o tratamento do DM no Sistema Único de Saúde (SUS) incluem antidiabéticos orais, insulinas DNA recombinante *Neutral Protamine Hagedorn* (NPH) e regular e o análogo de insulina glargina (MINAS GERAIS, 2013). O análogo de insulina glargina é fornecido a aproximadamente 3200 pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1), que tiveram os processos aprovados de acordo com a Resolução SES/MG nº2.359/2010. (MINAS GERAIS, 2010).

Resultados de estudos comparando o análogo de insulina glargina à insulina NPH apresentam resultados controversos quanto à superioridade do análogo no controle glicêmico. (BRATS,

2010; CAIRES DE SOUZA, 2014). O custo do análogo de insulina glargina é cerca de 530% mais elevado que o custo da insulina NPH.

Os gastos com aquisição de medicamentos têm mostrado tendência ininterrupta de crescimento no SUS, o que gera a necessidade de racionalização e otimização dos recursos financeiros. (BRASIL, 2014c). Novos procedimentos e novas técnicas de tratamento são incorporados pelos profissionais precipitadamente, mesmo sem evidências suficientes que comprovem sua segurança, eficácia e efetividade. O processo de tomada de decisão quanto à incorporação de intervenções está sujeito a pressões diversas, como interesse das indústrias de insumos de saúde ou de grupos de pacientes interessados na pronta disponibilização de novos tratamentos. A reunião e utilização de informações sobre custos e benefícios das intervenções em saúde podem auxiliar no estabelecimento de prioridades para a alocação de recursos de forma mais racional. (BRASIL, 2014d).

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 DIABETES *MELLITUS*

O diabetes é uma doença crônica decorrente da não produção ou produção insuficiente de insulina pelo pâncreas ou, ainda, da impossibilidade de utilização eficaz da insulina produzida pelo organismo. (WHO, 2013).

Para a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), o DM não é uma única doença, mas um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta em comum a hiperglicemia, a qual é o resultado de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambos. (SBD, 2015). A hiperglicemia é um efeito comum do diabetes não controlado e ao longo do tempo conduz a graves lesões em muitos dos sistemas do organismo, em particular o nervoso e o circulatório. (WHO, 2013).

A natureza crônica do DM é responsável pela maior parte da mortalidade e morbidade associadas à doença. As complicações podem ser divididas em vasculares e não vasculares, sendo as complicações vasculares subdivididas em microvasculares (retinopatia, neuropatia e nefropatia) e macrovasculares (doença arterial coronariana, doença arterial periférica e complicações da doença cerebrovascular). Complicações não vasculares incluem gastroparesia, infecções e mudanças na pele. (POWERS; D'ALESSIO, 2012).

Os adultos com diabetes têm risco 2 a 4 vezes maior de apresentarem doença cardiovascular e acidente vascular cerebral. O diabetes é a causa mais comum de amputações de membros inferiores não traumáticas, cegueira irreversível e doença renal crônica terminal. (BRASIL, 2006). A neuropatia afeta até 50% das pessoas com diabetes, 10 a 20% dos diabéticos morrem de insuficiência renal. As doenças cardiovasculares estão associadas a causa de morte de 50% das pessoas com diabetes (MORRISH, N. J. *et al.*, 2001). Após 15 anos de doença, 2% dos indivíduos acometidos estarão cegos e 10% terão deficiência visual grave. (WHO, 1999).

## 2.2 CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DO DIABETES

A classificação proposta pela OMS e pela Associação Americana de Diabetes (ADA) e recomendada pela SBD inclui quatro classes clínicas: DM1, DM2, diabetes gestacional e outros tipos específicos de diabetes. (ADA, 2015; SBD, 2015, WHO, 2015).

### 2.2.1 *Diabetes mellitus tipo 1*

O termo *tipo 1* indica o processo de destruição das células beta, o que leva ao estágio de deficiência absoluta de insulina. A destruição das células beta é, em geral, rápida e progressiva, ocorrendo principalmente em crianças e adolescentes, com pico de incidência entre 10 e 14 anos. Porém, em adultos, pode ocorrer de forma lenta, o que resulta no diabetes denominado LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*; doença autoimune latente em adultos). (BRASIL, 2013 b).

O DM1 resulta, comumente, de uma interação entre fatores genéticos, ambientais e autoimunes. (INZUCCHI; SHERWIN, 2009). Os marcadores autoimunes presentes no DM1 incluem autoanticorpos, anti-insulina, antidescarboxilase do ácido glutâmico (GAD 65), antitirosinafosfatases (IA2 e IA2B), e antitransportador de zinco. Além dos componentes descritos acima, a doença apresenta forte associação com genes do sistema antígeno leucocitário humano HLA, com ligação aos genes DQA e DQB. Os alelos de HLA-DR / DQ podem ser tanto predisponentes ou de proteção. (ADA, 2015).

Embora se assemelhe clinicamente ao diabetes tipo 1 autoimune, muitas vezes o LADA é erroneamente classificado como DM2, devido ao seu aparecimento tardio. Estima-se que 5 a 10% dos pacientes inicialmente diagnosticados com DM2 possam, de fato, ter LADA. (BRASIL, 2006).

O DM1 possui incidência aproximada de 0,5 caso/100.000 habitantes/ano com um pico de incidência na adolescência, porém com um forte viés de aumento de incidência em crianças com menos de 5 anos. (SBD, 2012).

### 2.2.2 *Diabetes mellitus tipo 2*

O DM2 caracteriza-se pela deficiência na ação e secreção da insulina. O termo *tipo 2* é usado para designar uma deficiência relativa de insulina, isto é, há um estado de resistência à ação da insulina, associado a um distúrbio na sua secreção, o qual é menos intenso do que o observado no DM1.

O paciente com DM2, frequentemente, permanece não diagnosticado por muitos anos, visto que a hiperglicemia destes pacientes desenvolve-se gradualmente. Os estágios iniciais nem sempre são graves o suficiente para sua detecção por meio dos sintomas clássicos. Embora os sintomas não sejam perceptíveis, os pacientes têm um risco aumentado de desenvolvimento de complicações macro e microvasculares. (ADA, 2015).

O DM2 pode ocorrer em qualquer idade, mas é geralmente diagnosticado após os 40 anos. (SBD, 2015). De acordo com a OMS, o DM2 compreende 90% dos casos de diabetes em todo o mundo e é, em grande parte, resultado de excesso de peso e sedentarismo. (WHO, 1999; 2015). Dados da literatura indicam que o sobrepeso ou a obesidade ocorrem em aproximadamente 80% dos indivíduos acometidos pelo DM2. (SBD, 2015; POWERS; D'ALESSIO, 2012).

Os pacientes com DM2 não dependem de insulina exógena para sobreviver, porém podem necessitar de tratamento com insulina para obter controle metabólico adequado. Seu uso, nesses casos, não visa evitar a cetoacidose, mas alcançar o controle do quadro hiperglicêmico. (BRASIL, 2013a; SBD, 2015).

### 2.2.3 *Diabetes Gestacional*

Diabetes gestacional pode ser definido como qualquer intolerância à glicose, de magnitude variável, detectada em qualquer período da gestação. (SBD, 2015). Geralmente, o diabetes gestacional desaparece no período pós-parto. (BRASIL, 2006). Devido o aumento de casos de DM2 em idade fértil e sem diagnóstico, a triagem de diabetes deve ser iniciada na primeira consulta de pré-natal. Mulheres com diabetes diagnosticado no primeiro trimestre de gestação devem ser classificadas como tendo DM2, o diabetes gestacional está associado à detecção no segundo e terceiro trimestres de gestação (ADA, 2015). A prevalência de hiperglicemia

durante a gravidez está associado à idade da gestante, sendo maior em mulheres com mais de 45 anos. (IDF, 2013).

Mulheres que desenvolvem diabetes gestacional e seus bebês têm risco aumentado de desenvolver DM2. Estima-se que 16,8% dos nascidos vivos em 2013 eram filhos de mães que apresentaram alguma forma de hiperglicemia durante a gravidez. (IDF, 2013).

#### 2.2.4 *Outros tipos específicos de diabetes*

Pertencem a essa classificação formas menos comuns de DM, cuja etiologia pode ser identificada. A apresentação clínica desse grupo é bastante variada e depende da alteração de base. (SBD, 2015). O diabetes pode estar associado a outras causas, como por exemplo: defeitos genéticos da função das células beta pancreáticas e na ação da insulina; doenças do pâncreas exócrino (tais como a fibrose cística, pancreatite, neoplasia, hemocromatose, dentre outras); endocrinopatias; utilização de fármacos ou substâncias químicas; infecções; síndromes genéticas e doenças autoimunes. (ADA, 2015; POWERS, D'ALESSIO, 2012).

#### 2.2.5 *Pré-diabetes*

O pré-diabetes refere-se a um estado intermediário entre a homeostase normal da glicose e o DM. Existem duas categorias referidas como pré-diabetes, que são a glicemia de jejum alterada e a tolerância à glicose diminuída. Essas categorias não são entidades clínicas, mas fatores de risco para o desenvolvimento de DM e de doenças cardiovasculares. A categoria de glicemia de jejum alterada refere-se às concentrações de glicemia de jejum inferiores ao critério diagnóstico para DM, porém mais elevadas que o valor de referência normal. A tolerância à glicose diminuída representa uma anormalidade na regulação da glicose no estado pós-sobrecarga, que é diagnosticada por meio de teste oral de tolerância à glicose, o qual inclui a determinação da glicemia de jejum e de duas horas após a sobrecarga com 75 g de glicose. (SBD, 2015).

### 2.3 EPIDEMIOLOGIA

O DM representa grande desafio para os sistemas de saúde de todo o mundo. O envelhecimento da população, a urbanização crescente e a adoção de estilos de vida pouco saudáveis, como sedentarismo, dieta inadequada e obesidade são os grandes responsáveis pelo aumento da incidência e prevalência do diabetes em todo o mundo. (SBD, 2015).

O número de adultos com diabetes no mundo foi estimado em 387 milhões de pessoas no ano de 2014 e projetado para 592 milhões em 2035. A maioria dos pacientes com diabetes tem entre 40 e 59 anos e 80% deles vivem em países de baixa e média rendas. No Brasil, o número de diabéticos com idade entre 20 e 79 anos foi estimado em 11,6 milhões de pessoas no ano de 2014, podendo chegar a 19,2 milhões em menos de 25 anos. (IDF, 2014).

Dados do sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), obtidos por meio de entrevistas com pacientes com idade superior a 35 anos, mostraram que a prevalência de diabetes autorreferida no Brasil em 2012 era de 11,7%. Estratificando por gênero, a taxa encontrada foi de 11% na população masculina e 12,2% na feminina, sendo a maior taxa geral na região sudeste (12,9%) e a menor, na região Norte (8,4%). (DATASUS, 2012).

Segundo o IDF, no ano de 2013, 226.000 adultos morreram em decorrência de diabetes e suas complicações na América do Sul, o que representa 11,6 % de todas as mortes na região. O Brasil foi o país com maior número de óbitos na região, 122.000, o que representou mais de 50% do número total de mortes por diabetes. (IDF, 2013).

No Brasil, o diabetes e a hipertensão arterial configuram a primeira causa de morte, de hospitalizações e de amputações de membros inferiores, e representam, ainda, 62% dos diagnósticos primários em pacientes com insuficiência renal crônica submetidos à diálise (BRASIL, 2006). Segundo dados da Pesquisa Nacional de Saúde realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), as complicações mais frequentes entre pessoas que referiram diagnóstico médico de diabetes estão associadas a problemas circulatórios, renais e de visão, independente do tempo de diagnóstico (Gráfico 1). (IBGE, 2014).

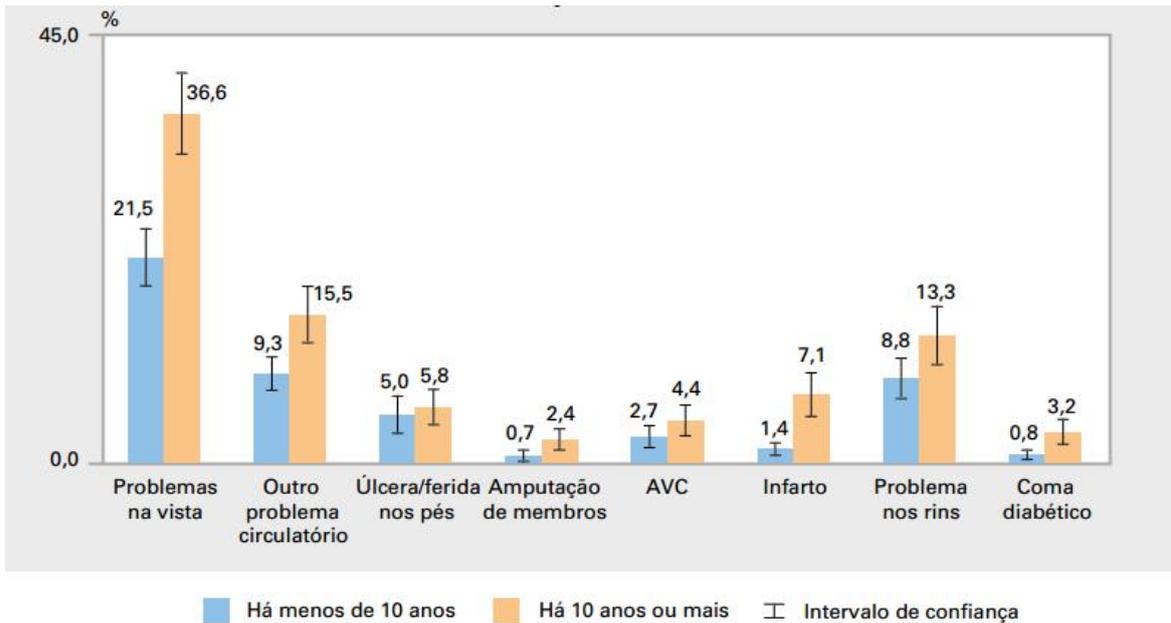


Gráfico 1: Proporção de pessoas de 18 anos ou mais de idade que referem diagnóstico médico de diabetes e que apresentam complicações de saúde por causa do diabetes, segundo o tipo de complicação de saúde, com indicação do intervalo de confiança de 95% no Brasil em 2013.

Fonte: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento, Pesquisa Nacional de Saúde 2013

A expectativa de vida é reduzida, em média, em 15 anos para o paciente portador de diabetes tipo 1 e em 5 a 7 anos para o paciente com DM2, em relação à expectativa de vida geral da população. (BRASIL, 2006).

Segundo dados do Sistema de Informações de Mortalidade (SIM), entre 1990 e 2011, a taxa de mortalidade específica por DM no Brasil apresentou elevação considerável, passando de 12,8 óbitos por 100.000 habitantes em 1990 para 30,1 óbitos por 100.000 habitantes em 2011. A taxa de mortalidade em 2012 foi de 27,2 óbitos por 100.000 habitantes para o sexo masculino e de 32,9 óbitos por 100.000 habitantes para o feminino. (DATASUS, 2012).

Os registros de morte em decorrência do diabetes são subnotificados, uma vez que os óbitos nesses pacientes ocorrem, muitas vezes, em decorrência das complicações crônicas da doença, como doenças isquêmicas cardíacas ou doenças renais. Tais complicações figuram como causa do óbito e não como consequência de uma complicação metabólica direta do diabetes, como cetoacidose ou hipoglicemia. (SARTORELLI E FRANCO, 2003).

## 2.4 DIAGNÓSTICO

De acordo com a ADA, o diabetes é geralmente diagnosticado com base nos seguintes critérios:

- Concentração de glicose no plasma superior a 200 mg/dL, medida aleatoriamente e associada a sintomas clássicos de hiperglicemia (poliúria, polidipsia e perda ponderal) ou crise hiperglicêmica ou;
- Concentração plasmática de glicose em jejum superior a 126 mg/dL ou;
- Concentração plasmática de glicose superior a 200 mg/dL dosada 2 h após a ingestão oral de uma carga de glicose, contendo o equivalente a 75 g de glicose anidra dissolvida em água ou;
- Valor de hemoglobina A glicosilada (HbA1c) superior a 6,5%. Tais valores (acima de 6,5%) devem ser confirmados em outra coleta, exceto em casos onde os sintomas clássicos de diabetes estão presentes ou quando associados a valores de glicemia superiores a 200 mg/dL. (ADA, 2015).

A dosagem de glicemia geralmente é realizada em jejum (sendo recomendada a ausência de qualquer ingestão alimentar, exceto água, por pelo menos 8 horas).

A utilização da HbA1c como critério diagnóstico do DM apresenta limitações relacionadas à idade, raça/etnia, e presença de hemoglobinopatias, anemias hemolítica e ferropriva, e portanto, deve estar associada ao surgimento dos sintomas e aumento na glicemia. (ADA, 2015; SBD, 2015).

## 2.5 CONTROLE GLICÊMICO

O controle da glicemia reduz de forma significativa as complicações do DM (DCCT, 1993). Métodos que avaliam a frequência e a magnitude da hiperglicemia são essenciais no acompanhamento e orientam os ajustes no tratamento, quando necessários. As metas para controle glicêmico incluem controle das glicemias de jejum, pós-prandial e HbA1c. Os objetivos do tratamento devem ser individualizados, diferindo conforme a idade do paciente, suas comorbidades, expectativa de vida e grau de percepção de hipoglicemias (SBD, 2015).

A glicemia de jejum é insuficiente para acompanhamento do controle glicêmico de pacientes com DM, pois reflete apenas uma medida pontual, no momento da coleta de sangue. (SBD, 2015). A HbA1c é uma das formas de hemoglobina glicada que fornece a média das glicemias do paciente nos últimos 90 a 120 dias. Sua mensuração representa o controle glicêmico de maneira mais fidedigna do que a medida do total de hemoglobinas glicadas. (CAMARGO J.L., GROSS J.L., 2004).

O termo hemoglobina glicada é utilizado para designar a hemoglobina conjugada à glicose, processo que ocorre de forma lenta, não enzimática e é diretamente proporcional à glicose no ambiente (CAMARGO J.L., GROSS J.L., 2004). A glicação não-enzimática da hemoglobina é determinada principalmente por três fatores: concentração média da glicose plasmática, tempo de meia-vida da hemácia e permeabilidade da membrana do eritrócito à glicose. Como as hemácias são livremente permeáveis à glicose, a medida de HbA1c reflete o histórico da glicemia ao longo dos 120 dias prévios, tempo de vida médio dos eritrócitos. (HIGGINS, 1982).

O período refletido pela HbA1c não é avaliado de forma homogênea. Os eventos mais recentes contribuem de forma mais significativa, sendo a participação do perfil glicêmico nos últimos 30 dias, cerca de 50% do total. Já o período entre 90 e 120 dias contribui com apenas 10% do valor do teste. (SBD, 2015).

As principais recomendações atuais para as metas de controle glicêmico, em adultos, por diferentes sociedades médicas são apresentadas no quadro 1 e as metas para as diferentes faixas etárias estão descritas no quadro 2.

	<b>Glicemia pré-prandial (mg/dL)</b>	<b>Glicemia pós-prandial (mg/dL)</b>	<b>HbA1c</b>
ADA	70 a 130	<180	<7
IDF	Até 115	Até 160	<7
Associação Americana de endocrinologistas clínicos (AACE)	<110	<140	<6,5
SBD	70 a 130	Até 160	<7

Quadro 1: Recomendações de controle glicêmico para adultos com DM, de acordo com as diversas sociedades médicas

Fonte: SBD, 2014, p.112

	<b>Glicemia pré-prandial (mg/dL)</b>	<b>Glicemia ao deitar (mg/dL)</b>	<b>HbA1c (%)</b>
Lactentes, pré-escolares	100 a 180	110 a 200	7,5 a 8,5
Escolares	90 a 180	100 a 180	<8
Adolescentes	90 a 130	90 a 150	<7,5

Quadro 2: Metas de controle glicêmico em crianças e adolescentes, de acordo com a faixa etária

Fonte: SBD, 2014, p.112

A ADA recomenda controle glicêmico rígido em crianças e adolescentes com diabetes, tendo em vista os riscos e benefícios desse controle. Em 2015, foi preconizado pela associação, valor limite de HbA1c de 7,5% para todos os grupos etários pediátricos. Para idosos, está recomendada a manutenção de HbA1c entre 7,5 e 8,5%, conforme as características e estado de saúde dos pacientes, sendo 7,5% para indivíduos saudáveis, 8% para indivíduos complexos/intermediários e 8,5% para indivíduos muito complexos e com saúde debilitada. (ADA, 2015).

## 2.6 CUSTOS COM DIABETES

Os custos diretos com DM variam entre 2,5% e 15% do orçamento anual da saúde, de acordo com a prevalência e o grau de sofisticação do tratamento disponível. (BARCELÓ *et al.*, 2003). Estima-se que em 2014, no Brasil, as despesas de saúde relacionadas ao diabetes tiveram custo *per capita* de 1.527,57 dólares. (IDF, 2014).

Os custos do diabetes afetam o indivíduo, a família e a sociedade, porém não são apenas econômicos. Os custos diretos envolvem despesas com medicamentos, serviços médicos e outros suprimentos. Os custos intangíveis, como dor, ansiedade, inconveniência e perda de qualidade de vida também apresentam grande impacto na vida das pessoas com diabetes e seus familiares, sendo difícil sua quantificação. (WHO, 1999).

Em 2012, os custos diretos para o tratamento de DM nos Estados Unidos foram cerca de 176 bilhões de dólares e 69 bilhões de dólares com os custos decorrentes da perda de produtividade. (ADA, 2013). Segundo BAHIA *et al.* (2011) os custos do tratamento ambulatorial dos pacientes com DM2 para o SUS são da ordem de US\$ 2.108,00 por paciente, dos quais US\$ 1.335,00 são relativos a custos diretos.

Rosa *et al.* (2008) dimensionaram a participação do DM nas hospitalizações da rede pública brasileira entre os anos de 1999 e 2001 e avaliaram os custos destas hospitalizações. Os gastos por internação por diabetes mellitus na rede pública foram de US\$ 275,27 para pacientes que vieram a óbito e US\$ 143,45 sem óbito. O gasto anual/10.000 habitantes foi de US\$969,09. Como diagnóstico principal, o DM respondeu por 13,1% das hospitalizações, 41,5% das complicações crônicas, e 45,4% das condições médicas gerais. Esses valores representaram, respectivamente, 6,7%, 51,4% e 41,9% dos gastos anuais. O valor médio das internações atribuíveis ao DM foi 36% mais elevado que das internações não atribuíveis à doença.

Segundo o IDF, as despesas para tratamento e gerenciamento de complicações relacionadas ao diabetes no mundo totalizaram pelo menos 581 bilhões de dólares em 2013, cerca de 1.520 dólares/pessoa, sendo 76% destinadas a pacientes com idade entre 50 e 79 anos. Apenas 20% dos gastos se concentraram nos países de baixa e média renda, onde vivem 80% das pessoas com diabetes. Na América do Sul, estima-se que o gasto foi de 26,2 bilhões de dólares, correspondendo a 4,8% do total global, o que representa, aproximadamente, 13% do orçamento total de saúde destinados ao tratamento de adultos diabéticos. (IDF, 2013).

## 2.7 TRATAMENTO

O objetivo do tratamento do DM é manter a glicemia entre os limites da normalidade ao longo do dia, evitando ampla variabilidade glicêmica. (ADA, 2007). Ceriello *et al.* (2008) sugerem que a variabilidade glicêmica representa um fator de risco potencial para a função endotelial, favorecendo as complicações cardiovasculares no paciente diabético.

Em curto prazo, o tratamento do diabetes, visa a otimização do controle metabólico e a melhoria do sentimento de bem-estar clínico do paciente. Em longo prazo, os objetivos concentram-se na prevenção das complicações, incluindo doença cardiovascular, neuropatia, retinopatia e doença neurológica. (INZUCCHI; SHERWIN, 2009).

A insulinoterapia é a base do tratamento do diabetes tipo 1 podendo ser necessária também a pacientes com DM2.

A insulina é uma molécula proteica sintetizada pelas células beta das ilhotas pancreáticas, a partir de um precursor com 110 aminoácidos, pré-pró-insulina. Após a clivagem, a pré-pro-insulina forma a pró-insulina que é convertida em insulina no complexo de Golgi, onde são removidos quatro aminoácidos básicos e o conector remanescente, peptídeo C, dando origem a uma molécula com duas cadeias. A cadeia A é composta por 21 resíduos de aminoácidos enquanto a cadeia B é composta por 30 resíduos. (POWERS, D&ALESSIO, 2012).

A insulina pode ser administrada por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea. O tratamento em longo prazo baseia-se predominantemente na injeção subcutânea do medicamento. (POWERS; D&ALESSIO, 2012).

De acordo com Bangstad *et al.*, (2009) a dose diária de insulina para crianças e adolescentes depende de fatores como: idade; peso corporal; estágio puberal; tempo de duração; fase do diabetes; estado do local de aplicação de insulina (presença de lipodistrofias); ingestão de alimentos e sua distribuição; automonitoramento; níveis glicêmicos; prática e intensidade de atividades físicas e intercorrências (infecções e dias de doença). Durante a fase de remissão parcial da doença, a dose diária é frequentemente menor que 0,5 UI/kg/dia. Em crianças em estágio prépuberal (fora da fase de remissão) a dose varia entre 0,7 e 1,0 UI/kg/dia e, durante a puberdade, a dose é de 1 UI/kg/dia, podendo chegar a 2 UI/kg/dia.

Recomenda-se que a dose da insulina basal diária varie de 40% a 60% do total de insulina, a fim de tentar mimetizar sua secreção endógena. O restante da dose diária recomendada deve ser administrada em forma de bólus de correção (quantidade de insulina rápida ou análogo ultrarrápido para atingir a glicemia na meta terapêutica desejada) e refeição (quantidade de insulina necessária para metabolizar *versus* gramas de carboidratos). (SBD, 2015).

A reposição de insulina para o controle do DM1 deve ser feita com o uso de insulina de ação rápida ou ultrarrápida associada à insulina de ação intermediária ou prolongada. A insulina NPH (de ação intermediária) e insulina regular (de ação rápida) são a primeira escolha entre as insulinas para controle glicêmico e estão disponíveis atualmente no SUS. (REBRATS, 2010).

O tratamento do DM tipo 1 pode ser realizado de forma convencional ou intensiva. O termo *insulinoterapia convencional* é usado para descrever esquemas simples de administração de insulina, com injeção diária única ou duas injeções por dia. O tratamento é realizado com insulina regular (utilizada para o controle glicêmico após as refeições) e insulina NPH (utilizada no controle glicêmico basal), ambas de origem humana. (REBRATS, 2010).

O tratamento intensivo clássico é o que utiliza duas doses de insulina NPH (antes do café da manhã e antes de dormir) associada com três doses de insulina regular (antes do café da manhã, do almoço e do jantar). Entretanto, com o surgimento das insulinas ultrarrápidas (lispro, asparte e glulisina), a insulina regular pode ser substituída por esses análogos, com a principal vantagem da redução de eventos hipoglicêmicos graves e noturnos. (SBD, 2015).

O clássico estudo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) demonstrou que o tratamento intensivo de DM1, com três ou mais doses de insulina de ações diferentes, é eficaz na redução da frequência de complicações crônicas do DM. Observou-se a diminuição de 76% nos casos de retinopatia, 60% nos de neuropatia e 39% nos de nefropatia em pacientes tratados intensivamente, comparado aos tratados convencionalmente. Acredita-se que essa diferença no aparecimento das complicações crônicas microangiopáticas do DM1 tenha sido causada por melhor controle metabólico, já que a hemoglobina A glicosilada foi estatisticamente menor no grupo tratado intensivamente (8,05%) do que no tratado convencionalmente (9,76%). (DCCT, 1993).

As preparações de insulina são classificadas, de acordo com a duração de ação, em preparações de ação curta e longa duração de ação. As preparações disponíveis estão descritas no quadro 3.

	Preparação	Tempo de ação		
		Início (h)	Pico (h)	Duração efetiva (h)
Curta duração	Asparte	<0,25	0,5 ó 1,5	3 - 4
	Glulisina	<0,25	0,5 ó 1,5	3 - 4
	Lispro	<0,25	0,5 ó 1,5	3 - 4
	Regular	0,5 ó 1,0	2 - 3	4 - 6
Longa duração	Detemir	1 - 4	_*	20 - 24
	Glargina	1 - 4	_*	20 - 24
	NPH	1 - 4	6 - 10	10 - 16
	Degludec	8 - 12	-	>42
Combinações de Insulina	75/25 ó 75% de lispro protamina, 25% de lispro	<0,25	1,5 h	Até 10-16h
	70/30 ó 70% de asparte protamina, 30% de asparte	<0,25	1,5 h	Até 10-16h
	50/50 ó 50% de lispro protamina, 50% de lispro	<0,25	1,5 h	Até 10-16h
	70/30 ó 70% de NPH, 30% de regular	0,5 - 1	Duplo**	10 - 16

Quadro 3: Preparações de insulinas humana e análogos e tempo de ação

\*Os análogos de insulina glargina e detemir apresentam pico de atividade mínimo

\*\*Duplo: dois picos ó o primeiro em 2-3h; o segundo, várias horas mais tarde.

Fonte: POWERS; D'ALESSIO, 2012; EMEA, 2012

Análogos de insulina foram originalmente desenvolvidos para melhorar a segurança, eficácia e conforto do tratamento de pacientes com DM (CAIRES DE SOUZA *et al.*, 2014). Esses fármacos possuem uma estrutura química análoga à da insulina e são classificadas como de longa ação ou de ação rápida. Nos análogos, a absorção e o perfil farmacocinético da insulina são, via de regra, alterados por meio do desenvolvimento de formulações que retardam a absorção após a injeção subcutânea ou por meio de modificação na sequência de aminoácidos ou estrutura proteica. Seu comportamento em solução ou após injeção é acelerado ou prolongado, em comparação com insulina humana ou regular (Figura 1). (POWERS; D'ALESSIO, 2012).

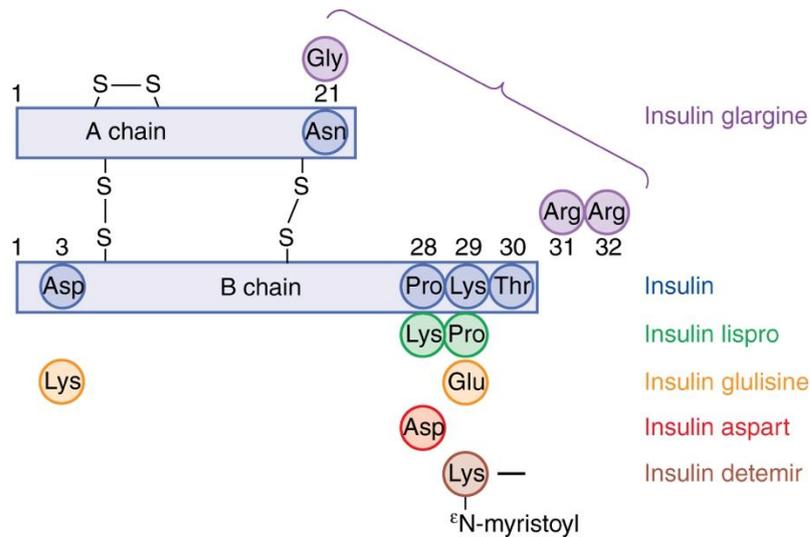


Figura 1: Análogos da insulina

Fonte: POWERS; D'ALESSIO, 2012, p.1251.

### 2.7.1 Insulinas de curta duração de ação

A insulina regular é uma insulina de ação rápida na qual as moléculas estão associadas na forma de hexâmeros em solução aquosa e pH neutro. Essa agregação retarda a absorção, fazendo com que a insulina comece a agir cerca de 30 minutos após a injeção subcutânea do hormônio. Por agir rapidamente e por possuir duração de ação relativamente curta (cinco a oito horas), a insulina regular é eficaz no abrandamento das elevações rápidas de glicose e na manutenção dos níveis glicêmicos após refeições. A insulina regular pode ser administrada por via intravenosa e combinada a outras insulinas na forma de pré-misturas. (INZUCCHI; SHERWIN, 2009; POWERS; D'ALESSIO, 2012).

Com o objetivo de tornar o perfil das insulinas mais fisiológico e obter melhora do controle glicêmico, foram criados, por meio de técnica de DNA recombinante, os análogos de insulina de ação ultrarrápida. Atualmente estão disponíveis no mercado os análogos de insulinas de curta duração: lispro, glulisina e asparte. (EYZAGUIRRE; CODNER, 2006).

A insulina lispro é um análogo de insulina humana, sintetizada por meio de engenharia genética. Quimicamente, a insulina lispro foi criada por meio da inversão dos aminoácidos lisina e prolina localizados nas posições B28 e B29 da cadeia B (Figura 1). A insulina lispro encontra-se na forma de hexâmeros que se dissociam em monômeros após a administração,

resultando em absorção rápida e curta duração de ação. (POWERS, D'ALESSIO, 2012; TANAKA, ITOH, 2011).

Na insulina asparte, um resíduo de prolina, na posição B28, foi substituído pelo ácido aspártico negativamente carregado, resultando numa estrutura com baixa capacidade de autoassociação e rápida absorção (Figura 1). (INZUCCHI; SHERWIN, 2009).

A insulina glulisina foi obtida a partir da substituição da lisina pelo ácido glutâmico na posição B29 e substituição da asparagina por lisina, em B23. Assim como nos demais análogos de curta duração, tais alterações propiciaram redução na autoassociação e rápida dissociação em monômeros ativos. (POWERS; D'ALESSIO, 2012).

O rápido início de ação dos análogos de insulina ultrarrápidos, possibilita sua administração logo após a refeição, com resultados tão eficazes quanto a administração de insulina regular antes da refeição, o que configura vantagem para tratamento, principalmente de crianças pequenas, que muitas vezes não ingerem a quantidade total de carboidratos programada na refeição. (SBD, 2015).

### 2.7.2 *Insulinas de longa duração*

A insulina NPH é uma suspensão de insulina nativa complexada com zinco e protamina em tampão fosfato, com dissolução gradual quando injetada por via subcutânea, e, conseqüentemente, duração de ação prolongada. (POWERS; D'ALESSIO, 2012).

Assim como os análogos de curta duração de ação, os análogos de insulina de longa duração também foram desenvolvidos por meio de técnica de DNA recombinante, com alteração nos aminoácidos das cadeias A e B e nas características da formulação, permitindo alteração no perfil de liberação. Atualmente, estão disponíveis no mercado brasileiro os análogos de insulina de longa duração de ação glargina, detemir e degludec.

O análogo de insulina glargina foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no ano 2000. (FDA; 2000; ANVISA, 2000). O análogo de insulina glargina é produzido por tecnologia de DNA recombinante, utilizando cepa não patogênica de *Escherichia coli* como organismo de produção. O análogo

difere da insulina humana nas posições de aminoácido A21, em que a asparagina foi substituída pela glicina, e B31 e B32, onde duas argininas foram adicionadas (Figura 1). O análogo de insulina glargina é uma solução com pH 4, capaz de estabilizar o hexâmero de insulina. Após a injeção no tecido subcutâneo, a solução ácida é neutralizada, levando à formação de micro precipitados, a partir dos quais pequenas quantidades do fármaco são lentamente liberadas, proporcionando um perfil de concentração/tempo suave e sem pico previsível, com duração de ação prolongada. O análogo de insulina glargina liga-se com afinidade ligeiramente maior aos receptores IGF-1 em comparação com a insulina humana. (POWERS; D'ALESSIO, 2012).

O análogo de insulina detemir é um análogo de longa duração produzido por meio de tecnologia de DNA recombinante, com expressão em cepas de *Saccharomyces cerevisiae* seguida por modificação química. O análogo de insulina detemir difere da insulina humana pela ligação covalente de uma cadeia de ácidos graxos à lisina na posição B29 e remoção da treonina terminal da posição B30 (Figura 1). A cadeia lateral de ácidos graxos N-miristoil propicia maior autoassociação em hexâmeros e di-hexâmeros, além de permitir a ligação reversível da insulina detemir à albumina presente em todos os tecidos e na circulação. Essa ligação à albumina contribui igualmente para o prolongamento da ação do análogo de insulina detemir, assim como a autoassociação em di-hexâmeros com duração de ação superior a 24 horas. (KURTZHALS, 2007).

O análogo de insulina degludec é um análogo da insulina humana no qual a treonina na posição B30 foi eliminada e o grupo -amino de lisina da posição B29 foi acoplado ao ácido hexadecanedioico, por meio de um espaçador de ácido glutâmico. O análogo de insulina degludec é produzido por meio da tecnologia de DNA recombinante utilizando leveduras *Saccharomyces cerevisiae* e modificação química. A estrutura molecular do análogo de insulina degludec permite que o produto forme multi-hexâmeros solúveis e estáveis, resultando em um depósito no tecido subcutâneo após sua administração. A separação gradual de monômeros a partir dos hexâmeros propicia lenta e contínua distribuição da degludec a partir do depósito subcutâneo para a circulação, o que resulta em longa duração de ação. O análogo de insulina degludec foi aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos - EMEA em 2012, e pela Anvisa em fevereiro de 2014. (ANVISA, 2014; EMEA, 2012). Porém, o FDA reprovou a concessão de seu registro, em novembro de 2012, solicitando dados adicionais de desfechos cardiovasculares (FDA, 2012).

### 2.7.3 *Tratamentos disponibilizados para DM1 pelo SUS*

Atualmente, o SUS disponibiliza gratuitamente aos pacientes com DM1 a insulina humana NPH 100 UI/mL e a insulina humana regular 100 UI/mL, além de insumos para controle do diabetes. O financiamento e aquisição das insulinas são de responsabilidade do Ministério da Saúde, bem com sua distribuição até os almoxarifados e centrais de abastecimento farmacêutico estaduais e do Distrito Federal. A distribuição das insulinas humana NPH e regular aos municípios é de responsabilidade das Secretarias Estaduais de Saúde.(BRASIL, 2013c).

As Secretarias de Estado de Saúde do Distrito Federal, do Paraná, Minas Gerais, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, Prefeitura Municipal de Teresina óPI, Instituto da Criança com Diabetes do Rio Grande do Sul, Centro de atenção em diabetes para crianças atendidas pelo SUS e Centro de Diabetes e Endocrinologia da Bahia possuem protocolo implementado para dispensação dos análogos de insulina à população. (SBD, 2011).

Embora disponibilizados em alguns estados brasileiros, os análogos de insulina não tiveram a tecnologia incorporada pelo Ministério da Saúde. Após a comparação com insulinas NPH e regular, em relação aos parâmetros de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário para o SUS, o Ministério da Saúde decidiu pela não incorporação dos análogos de insulina de curta ação (asparte, lispro e glulisina) e de longa ação (detemir e glargina) para o tratamento do Diabetes Mellitus tipo 1 e 2, conforme as Portarias MS-SCTIE 30 e 31 de 04 de setembro de 2014. (BRASIL, 2014a; BRASIL, 2014b).

## 2.8 ANÁLOGO DE INSULINA GLARGINA EM MINAS GERAIS

O fornecimento do análogo de insulina glargina para pacientes com DM1 no estado de Minas Gerais, deu-se em decorrência do número crescente de ações judiciais envolvendo o medicamento (CAIRES DE SOUZA *et al.*, 2014). No ano de 2006 foi publicada a Deliberação CIB-SUS/MG n° 256/2006 que estabeleceu os critérios e normas para assistência farmacêutica aos portadores de diabetes e incluiu o análogo de insulina glargina na lista de insumos para o tratamento dos pacientes com DM1 no Estado de Minas Gerais. (MINAS GERAIS, 2006).

Entre 13 de novembro de 2008 e 13 de dezembro de 2008 foi aberta a consulta Pública nº 0026/08 referente ao Protocolo de Utilização do análogo de Insulina Glargina em Diabetes Tipo 1 no estado de Minas Gerais. A partir das contribuições apresentadas por esta consulta, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a utilização do análogo de insulina Glargina em Portadores de DM1 foi atualizado, sendo publicado pela Resolução Estadual nº 1761, em 10 de fevereiro de 2009. Nova atualização ocorreu em 2010, resultando na publicação da Resolução SES-MG nº 2359, de 17 de junho de 2010, vigente até o momento (MINAS GERAIS, 2010).

O custo mensal do tratamento com análogo de insulina glargina é cerca de 530% maior que com a insulina NPH (Quadro 4). O número de solicitações para recebimento do medicamento por meio do PCDT é crescente e, conseqüentemente, os custos anuais com a aquisição do medicamento. Dados do portal da transparência do Governo do Estado de Minas Gerais, indicam que os gastos com o análogo de insulina glargina em 2013 foram cerca de R\$ 17,9 milhões e em 2014, R\$ 11 milhões. (PORTAL DA TRANSPARÊNCIA DO ESTADO DE MINAS GERAIS). Atualmente o preço médio pago pela insulina NPH 100 UI/mL é R\$11,57, nas compras realizadas pela União e R\$258,77 pelo do análogo de insulina glargina nas aquisições realizadas pela SES/MG<sup>1</sup>, o que corresponde a uma diferença de aproximadamente 2136% por frasco.

Produto	Empresa	Apresentação	Preço PMVG	Preço /UI	Dose média diária**	Custo tratamento mensal
<b>Insulina NPH</b>						
Insunorm N <sup>®</sup>	Aspen Pharma	100 UI/mL Susp Inj ct fa vd Inc X 10 mL	27,54	0,028	0,55 UI/Kg	32,869
Novolin <sup>®</sup>	Novo Nordisk Farm do Brasil Ltda	N 100 UI/mL Susp Inj Cx 1 Fr Amp (100 UI 10mL)	30,48	0,038	0,55 UI/Kg	45,353
Wosulin <sup>®</sup>	Meizler	100 UI/mL Sus Inj Cx Fa Vd Inc X 10 mL	30,63	0,038	0,55 UI/Kg	45,353
Humulin N <sup>®</sup>	Eli Lilly Do Brasil Ltda	100 UI/mL Sus Inj Ct Fa Vd Inc X 10 mL	30,69	0,038	0,55 UI/Kg	45,353

<sup>1</sup> Fonte: Carteira de produtos da Superintendência de Assistência Farmacêutica/SES-MG, 2015. Preços de insulina NPH obtidos de notas fiscais de envio de produtos pelo Ministério da Saúde. Preços do análogo de insulina glargina disponíveis em ata de registro de preços da SES/MG.

Produto	Empresa	Apresentação	Preço PMVG	Preço /UI	Dose média diária**	Custo tratamento mensal
<b>Análogo de Insulina Glargina</b>						
Lantus®	Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda	100 UI/mL Sol Inj ct fa vd Inc X 10 mL	212,75	0,213	0,55 UI/Kg	253,917
Venluxus®	Medley	100 UI/mL Sol Inj ct 1 fa vd Inc X 10 mL	212,74	0,213	0,55 UI/Kg	253,905

Quadro 4: Preço de fábrica, preço por UI, dose média diária e custo do tratamento mensal de insulina NPH e análogo de insulina glargina comercializados no Brasil

Nota: Os preços máximos de venda ao governo (PMVG) referem-se aos aprovados pela alíquota do Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços (ICMS) de 18% (BRASIL, 2013). As doses médias diárias das insulinas foram extraídas do estudo de avaliação de tecnologias de Waugh *et al.*, 2010. Foi considerado um paciente com 70 kg de peso e tempo de tratamento de 31 dias/por mês.

Fonte: Próprio autor

## 2.9 DADOS DE SEGURANÇA, EFETIVIDADE E CUSTO DO ANÁLOGO DE INSULINA GLARGINA

O Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Brats) publicou em 2010, uma avaliação comparativa entre a insulina NPH e os análogos de insulina glargina e detemir. De acordo com esta publicação, as evidências clínicas e os vieses metodológicos identificados nos estudos analisados não permitem afirmar que haja diferença entre os análogos de insulina detemir e glargina e a insulina NPH no que se refere ao controle glicêmico. Quanto à redução do risco de hipoglicemia, os resultados apontaram superioridade dos análogos de insulina, embora tenham sido observados vieses descritos pelos próprios autores que podem comprometer a validade dos achados. Nesta avaliação ressaltou-se, ainda, que os ensaios clínicos avaliados foram conduzidos em um ambiente controlado, com redução de adversidades que poderiam influenciar a adesão do paciente ao tratamento e, consequentemente, o controle da doença. Além disto, o benefício clínico dos análogos de insulina na vida real pode ser diferente, tanto em relação ao controle glicêmico, quanto à ocorrência de episódios de hipoglicemias. (REBRATS, 2010).

Em posicionamento oficial, a SBD (2011) inferiu que os análogos de insulina de longa duração podem ser utilizados como insulina basal em pacientes com condições clínicas especiais devido à sua previsibilidade de ação em relação à insulina NPH. Podem ser indicados também para pacientes com DM1 e DM2 em fases mais avançadas (insulinopênicas), que apresentem oscilações importantes de suas glicemias diárias, e para pacientes que apresentem episódios de hipoglicemia noturna, uma vez que esses análogos comprovadamente diminuem estes episódios.

CAIRES DE SOUZA *et al.*, 2014 elaboraram revisão sistemática avaliando a eficácia do análogo de insulina glargina em pacientes com DM1. Os critérios de inclusão foram estudos com pacientes em utilização de glargina em monoterapia ou associada a outros tipos de insulina. Analisando-se conjuntamente o controle glicêmico, a frequência e a gravidade de ocorrência de hipoglicemias, não se observou benefício terapêutico do análogo de insulina glargina em relação a outras formulações de insulina estudadas.

## 2.10 EFETIVIDADE CLÍNICA COMPARATIVA

A efetividade clínica comparativa pode ser definida como a geração e a síntese de evidências que comparam os benefícios e malefícios de diferentes intervenções, com objetivo de prevenir, diagnosticar, tratar e monitorar as condições de saúde em contexto de mundo real. A efetividade clínica possui, como objetivo, auxiliar os pacientes, os médicos, os compradores, e os tomadores de decisão na prática clínica real, visto que grande parte das evidências sobre intervenções de cuidados em saúde disponíveis foram obtidas em ensaios clínicos randomizados, projetados para responder questões regulamentares específicas (FAIRBROTHER *et.al*, 2014; US, 2009).

Os estudos clínicos controlados são considerados padrão-ouro e constituem a base fundamental para quase todas as decisões de cobertura e pagamentos. Embora os ensaios clínicos randomizados forneçam dados com alta validade interna, necessária para determinar, com precisão a eficácia, a segurança e a qualidade de uma intervenção, a seleção da população no estudo pode levar a resultados com limitada validade externa. (ABPI, 2011).

A evidência da eficácia em um grupo ou subgrupo particular é normalmente insuficiente para projetar a efetividade de um produto na população que o utilizará no mundo real. Por

consequente, os tomadores de decisão necessitam de tipos e fontes de dados adicionais. Dessa forma, os estudos de mundo real são necessários, pois podem desempenhar um importante papel na modulação da eficácia na vida real, que muitas vezes são rigidamente controlados em ensaios clínicos randomizados, como comorbidades, tratamentos concomitantes, adesão, técnica de utilização, acesso aos cuidados, fatores sócio econômicos, dentre outros. Podem ainda fornecer comparação de múltiplas intervenções alternativas, estimativas do perfil de risco-benefício de uma nova intervenção, informações sobre administração e aplicação, conformidade e adesão à terapia na prática clínica, dados sobre a utilização dos recursos para o custeio dos serviços de saúde e avaliação econômica. (ABPI, 2011; ANNEMANS, L., ARISTIDES, M., KUBIN, MISPOR, 2007; ROCHE *et al.*, 2013).

### 3 JUSTIFICATIVA

Considerando a tendência no crescimento do número de casos de diabetes, a mortalidade e a morbidade associadas à doença, diante dos gastos crescentes associados ao financiamento de medicamentos de alto custo e da ausência de estudos conclusivos sobre a eficácia do uso do análogo de insulina glargina, a avaliação da efetividade clínica comparativa deste medicamento preencherá uma lacuna no conhecimento no que diz respeito à efetividade do seu uso em um cenário de mundo real, permitindo concluir, com segurança, sobre a relevância do medicamento como alternativa terapêutica para o tratamento de pacientes diabéticos.

Acredita-se que os resultados poderão auxiliar no processo de tomada de decisões, provendo informações que deixarão claras as vantagens ou desvantagens da incorporação ou a necessidade de desinvestimento no análogo de insulina glargina como parte do rol de medicamentos disponibilizados pela Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais (SES/MG).

O presente trabalho é parte integrante do projeto de pesquisa: "Efetividade clínica comparativa, custo-efetividade e impacto orçamentário do análogo de insulina glargina para tratamento de pacientes acometidos por Diabetes Mellitus", desenvolvido pelo Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia da Universidade Federal de Minas Gerais (GPFE/UFMG).

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

Realizar análise de efetividade clínica comparativa do análogo de insulina glargina com a insulina NPH, durante 18 meses de tratamento de pacientes com DM1, com histórico de uso prévio de NPH, que iniciaram a terapia com o análogo de insulina glargina entre janeiro de 2011 e dezembro de 2013.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Descrever o perfil dos usuários e do uso do análogo de insulina glargina distribuída pela SES/MG.

Avaliar a efetividade clínica comparativa entre a insulina NPH e o análogo glargina.

Avaliar a obtenção do controle glicêmico e fatores associados ao mesmo.

Avaliar a melhora dos pacientes em uso do análogo glargina.

Avaliar os pacientes beneficiados e não beneficiados e os fatores associados ao benefício do uso do análogo glargina.

Avaliar o atendimento ao PCDT da SES/MG.

Avaliar a redução das crises de hipoglicemia.

## 5 MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo não concorrente, conduzido num cenário de mundo real, no qual pacientes com DM1, em uso de análogo de insulina glargina, foram comparados a eles mesmos, quando em uso de insulina NPH.

### 5.2 POPULAÇÃO

A população do estudo foi composta de pacientes com diagnóstico de DM1 ou LADA que utilizavam o análogo de insulina glargina e que receberam esse medicamento por meio do PCDT da SES/MG.

### 5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo pacientes cujos processos atenderam aos critérios de inclusão descritos no PCDT<sup>2</sup>, pacientes em uso de insulina NPH e que nunca tinham utilizado análogos de insulina glargina ou detemir; pacientes cuja inclusão no programa tenha sido solicitada entre janeiro de 2011 e dezembro de 2013 e que possuíam pelo menos três processos de renovação avaliados por pareceristas do Centro Colaborador do SUS ó Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (Ccates), independente do parecer final (deferimento ou indeferimento).

### 5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos da análise os pacientes cujo prazo de solicitação de renovação ocorreu antes de quatro e ou após nove meses a partir da data do último deferimento e pacientes com

---

<sup>2</sup> De acordo com a Resolução SES/MG nº 2.359/2010, são candidatas à inclusão no programa de dispensação do análogo de insulina glargina: pacientes com diagnóstico de DM1 ou LADA, devidamente comprovado por meio de relatório médico detalhado, e que comprovem a persistência do mau controle glicêmico e a ocorrência de hipoglicemias graves sem sinais de alerta, mesmo em tratamento intensivo com insulina NPH, por meio de exames complementares; pacientes que sofrem hipoglicemias graves (menores do que 50 mg/dL) comprovadas em dois ou três episódios em pelo menos duas ocasiões distintas nos seis meses anteriores à submissão do processo administrativo; pacientes com idade superior a seis anos e pacientes que fazem uso do análogo há mais de um ano e que monitorem o controle glicêmico.

processos incompletos. A exclusão por intervalo de solicitação teve por objetivo evitar distorções dos resultados, uma vez que as hemácias são livremente permeáveis à glicose, e a medida de hemoglobina glicada reflete o histórico da glicemia ao longo dos 120 dias prévios, tempo de vida médio dos eritrócitos. Um período menor poderia não demonstrar fidedignamente se o alvo do controle da glicemia foi atingido e/ou mantido. A exclusão de pacientes com solicitação de renovação em tempo superior a nove meses foi estabelecida, pois de acordo com o PCDT os pacientes em o uso dos análogos da insulina de ação lenta devem ser reavaliados a cada 6 (seis) meses. Reavaliações em intervalos superiores poderiam ter como consequência a não utilização do medicamento durante todo o período.

## 5.5 AMOSTRA

Foram avaliados todos os processos administrativos digitalizados pelo Ccates. Destes, foram analisados os processos de solicitação de inclusão no programa de 650 pacientes, recebidos no período de janeiro de 2011 e dezembro de 2013, dentre os quais, 157 foram incluídos na população de estudo e 493 foram desconsiderados por não preencherem os critérios de inclusão pré-determinados, conforme a figura 2.

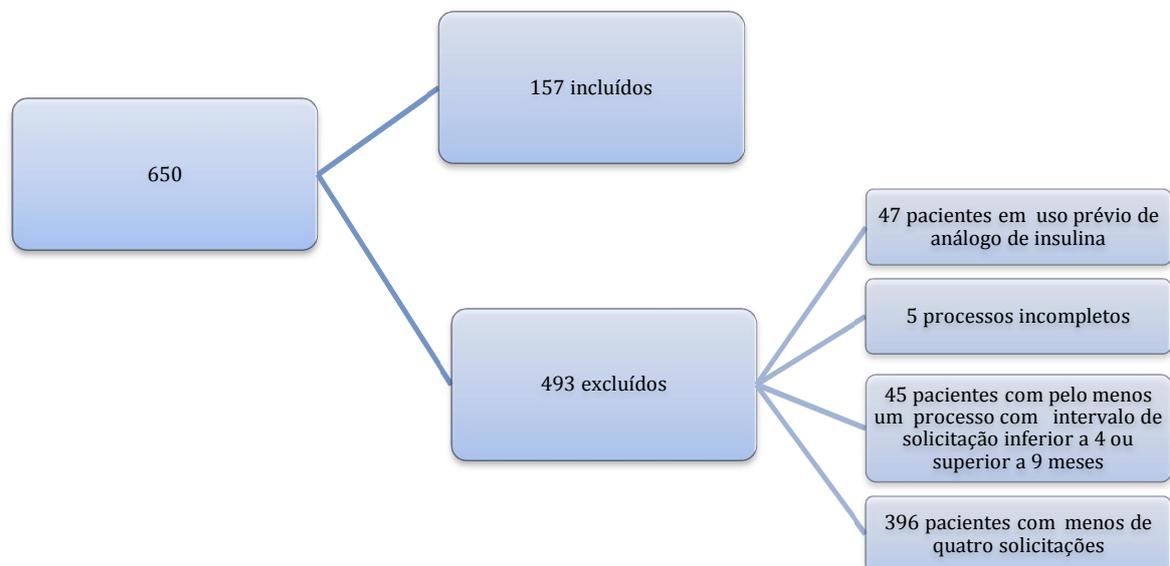


Figura 2: Fluxograma com pacientes incluídos e excluídos com motivo de exclusão.

## 5.6 VARIÁVEIS

Foram avaliadas as seguintes variáveis:

- Características demográficas dos pacientes: cor da pele, peso, índice de massa corporal (IMC), sexo, idade;
- Características clínicas: tempo de diagnóstico, idade no diagnóstico, presença de comorbidades;
- Características do tratamento: tipo de tratamento, contagem de carboidratos, doses prescritas, frequência e horário de administração de insulina NPH e do análogo de longa duração de ação, tipo de insulina e doses prescritas de insulina de ação rápida e/ou ultrarrápida;
- Resultados laboratoriais de hemoglobina A glicosilada, atendimento ao PCDT e redução de crises de hipoglicemia.

## 5.7 FONTE DE DADOS

Os dados foram coletados dos documentos de identificação dos pacientes, de prescrições médicas, de laudos laboratoriais de dosagem de HbA1c, de relatórios para inclusão/renovação de fornecimento de análogo de longa duração (Anexo A) e de laudos de solicitação, avaliação e autorização de medicamentos (anexo B) que compunham os processos administrativos de solicitação de inclusão/ renovação dos pacientes para fornecimento do análogo de insulina.

## 5.8 ANÁLISE DOS DADOS

As variáveis categóricas foram avaliadas por meio de frequências absolutas e relativas e as variáveis contínuas por média e desvio padrão. A diferença entre as médias das doses de insulina NPH e do análogo de insulina glargina nos diferentes tempos de medição foram comparadas via teste t pareado.

O índice de massa corporal dos pacientes foi determinado para adultos (idade superior a 19 anos).

Os dados foram identificados temporalmente como:

- Em uso de NPH - dados que referem-se ao período prévio ao início da utilização do análogo de insulina glargina, coletados do processo de solicitação de inclusão no programa;
- Tempo zero ó dados coletados dos documentos que compunham o processo de inclusão no programa, referem-se aos dados do tratamento prescrito;
- Tempo seis ó dados coletados em documentos da segunda solicitação, que correspondem à renovação após seis meses do uso do análogo de insulina glargina;
- Tempo 12 - dados coletados em documentos da terceira solicitação, referentes à renovação após doze meses do uso do análogo de insulina glargina;
- Tempo 18 - dados coletados a partir de documentos da quarta solicitação, ou seja, renovação após dezoito meses do uso do análogo de insulina glargina;

Para análise da efetividade clínica, compararam-se os resultados laboratoriais de HbA1c antes (em uso de NPH) com os obtidos aos seis, 12 e 18 meses de utilização do análogo de insulina por meio de teste t pareado. Para avaliar a melhora dos pacientes, foi calculada a diferença entre a HbA1c após 18 meses (término do acompanhamento) e em uso de NPH, de modo que valores negativos indicaram melhora no estado clínico.

Para a avaliação do controle glicêmico, os valores de HbA1c de cada paciente foram comparados aos valores de referência preconizados na literatura para as diferentes faixas etárias, conforme descrito no quadro a seguir.

Faixa etária	HbA1c (%)
Entre 6 e 12 anos	8
De 13 a 19 anos	7,5
De 20 a 39 anos	7,0
De 40 a 59 anos	7,0
Acima de 60 anos	8,0

Quadro 5: Valores de referência de HbA1c utilizados na avaliação de controle glicêmico para as diferentes faixas etárias.

Fonte: SBD, 2015, ADA, 2014.

A associação entre duas variáveis categóricas foi avaliada por meio do teste de Qui-quadrado de Pearson. A comparação de médias foi realizada por Análise de Variância, One Way Anova e, em caso de diferença estatisticamente significativa, foi utilizado o teste de Tukey para múltiplas comparações.

Para identificar fatores associados à redução glicêmica, foi utilizado o modelo de regressão linear e para os associados à redução de crises de hipoglicemia e ao controle glicêmico, utilizou-se o modelo de regressão logística. As variáveis com valor  $p < 0,20$  na análise univariada foram incluídas no modelo múltiplo. Foram consideradas significativas as variáveis que apresentaram valor  $p < 0,05$  no modelo múltiplo. A adequação do ajuste foi verificada pela análise dos resíduos, para o modelo de regressão linear, e pelo teste de Hosmer-Lemeshow, para o modelo logístico.

Para a avaliação do cumprimento do PCDT, foi avaliada a redução de pelo menos 50% no valor excedente de HbA1c, entre duas avaliações consecutivas, conforme preconizado pelo PCDT da SES-MG. (MINAS GERAIS, 2010).

Para efeitos da análise, foram considerados beneficiados os pacientes que não apresentavam controle glicêmico em uso de insulina NPH, mas obtiveram controle glicêmico em algum momento do tratamento com o análogo de insulina glargina. Foram considerados não beneficiados os pacientes que possuíam controle glicêmico em uso de NPH e perderam-no durante o tratamento com o análogo de insulina glargina, pacientes que se mantiveram sem controle glicêmico em uso do análogo e pacientes que apresentavam controle glicêmico em uso de NPH e mantiveram-se controlados em uso do análogo de insulina glargina, sem, no entanto, apresentarem alteração estatisticamente significativa no valor de HbA1c.

Foi adotado nível de significância de 5%. O Software SPSS versão 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) e o Software R Versão 3.1.3 foram utilizados nas análises.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS PACIENTES

Dentre os 157 pacientes com DM incluídos no estudo, a maioria era do sexo masculino e de etnia branca, sendo que 56% desses eram adultos (faixas etárias de 20 a 39 anos e 41 a 59 anos). Para aproximadamente 85% dos pacientes não foi relatada a presença de comorbidades associadas ao DM. Em 7% dos pacientes houve relato de comorbidades oftálmicas. Os dados completos estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1: Frequências absolutas e relativas das características demográficas dos pacientes incluídos no estudo.

	<b>Variável</b>	<b>N</b>	<b>(%)</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	81	51,6
	Feminino	76	48,4
<b>Etnia</b>	Branco	93	59,2
	Negro	5	3,2
	Pardo	35	22,3
	Não informado	24	15,3
<b>Faixa Etária</b>	06-12	23	14,6
	13-19	37	23,6
	20-39	51	32,5
	40-59	37	23,6
	>=60	9	5,7
<b>Presença de comorbidades</b>	Sim	25	15,9
	Não	132	84,1
<b>Tipo de comorbidades</b>	Oftálmicas	11	7
	Renais	6	3,8
	Neurológicas	3	1,9
	Múltiplas	4	2,5
	Não especificadas	2	1,3

A idade média dos participantes no momento do diagnóstico de DM1 era de 19,19 anos. Ao final do estudo, o tempo médio de tratamento dos pacientes foi de 11,85 anos. Com relação ao

peso e IMC dos pacientes adultos, foi verificado aumento significativo após seis meses de utilização do análogo de insulina. Os dados completos estão apresentados na tabela 2.

Tabela 2: Estatística descritiva dos dados de pacientes incluídos no estudo

Variável	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	p - Valor
<b>Idade (anos)</b>	29,6	16,8	7,0	71,0	
<b>Idade no diagnóstico (anos)</b>	19,2	13,8	0	65,0	
<b>Tempo de Diagnóstico (anos)</b>	11,9	9,0	1,0	56,0	
<b>Peso (Kg)</b>					
T = 0	66,5	12,2	45,0	112,0	
T = 6 meses	67,1	13,4	40,0	127,0	0,229
T = 12 meses	67,6	13,7	43,0	125,0	<b>0,015*</b>
T = 18 meses	68,3	14,2	43,0	133,0	<b>0,001*</b>
<b>IMC (Kg/cm<sup>2</sup>)</b>					
T = 0	24,1	3,6	18,0	35,1	
T = 6 meses	24,1	3,8	17,3	36,2	0,255
T = 12 meses	24,4	4,1	16,3	37,8	<b>0,050*</b>
T = 18 meses	24,7	4,2	16,5	36,6	<b>0,001*</b>

## 6.2 CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO

A dose diária média de insulina basal variou de  $41,65 \pm 18,97$  UI quando em uso de NPH a  $36,83 \pm 14$  UI após 18 meses de utilização de glargina (valor  $p = 0,001$ ). Ao se verificar a dose/kg, o valor médio em uso de NPH foi de  $0,72 \pm 0,29$  UI/kg e  $0,58 \pm 0,22$  UI/Kg após o início da utilização do análogo de insulina glargina (valor  $p = 0,001$ ), o que representa uma redução de 20% na dose. Foi verificado que a alteração da insulina basal de NPH para o análogo de insulina glargina foi acompanhada da alteração da insulina de ação rápida regular para os análogos ultrarrápidos. Em uso de insulina NPH, 54% dos pacientes utilizavam insulina regular e 16,6% análogos ultrarrápidos. Após 18 meses de utilização do análogo de insulina glargina, a porcentagem de pacientes em utilização de insulina regular passou a ser de 15,9% e de análogos de insulina de ação ultrarrápida, 31,2%. Desses, 12,72% estavam em uso do análogo de insulina lispro.

Com relação ao tratamento utilizado, 46,5% dos pacientes utilizavam esquema de tratamento convencional na primeira solicitação do análogo de insulina glargina e, ao final do estudo, a frequência foi de 29%. A contagem de carboidratos, informada inicialmente para 21% dos pacientes, passou a 26% ao final do estudo.

A frequência de administração de insulina NPH foi obtida em 57 processos de solicitação de inclusão, onde um paciente utilizava o medicamento uma vez ao dia (0,6%), 18,5% dos pacientes utilizavam duas vezes ao dia e 17,2%, três vezes ao dia. Em uso do análogo de insulina glargina, a frequência de administração uma vez ao dia foi de 93,0% na primeira solicitação e 89,8% na quarta solicitação, aos 18 meses de estudo. A porcentagem de prescrições para a administração do análogo pela manhã variou de 66,7% no início do estudo para 60,5% ao final do estudo. Os dados completos dos tratamentos estão descritos nas tabelas 3 e 4.

Tabela 3: Dados de proporção de tratamento utilizado, contagem de carboidratos, tipo de insulina de ação rápida/ultrarrápida, frequência e horário de administração em uso de NPH e aos seis, 12 e 18 meses de utilização de glargina.

Variável	Em uso de NPH		Tempo 0		Tempo 6 meses		Tempo 12 meses		Tempo 18 meses	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
<b>Tipo de Tratamento *</b>										
Convencional	-	-	73	46,5	34	21,66	41	26,11	45	28,66
Intensivo	-	-	72	45,9	76	48,41	85	54,14	92	58,6
Não Informado	-	-	12	7,6	47	29,94	31	19,75	20	12,74
<b>Contagem de Carboidratos*</b>										
Sim	-	-	33	21,02	40	25,48	40	25,48	41	26,11
Não	-	-	58	36,94	40	25,48	41	26,11	57	36,31
Não Informado	-	-	66	42,04	77	49,04	76	48,41	59	37,58
<b>Tipo de insulina de ação rápida/ ultrarrápida</b>										
Regular	84	53,5	79	50,32	31	19,75	28	17,83	25	15,92
Ultrarrápida não especificada	3	1,91	16	10,19	17	10,83	9	5,73	15	9,55
Lispro	5	3,18	8	5,10	15	9,55	16	10,19	20	12,74
Glulisina	2	1,27	11	7,01	11	7,01	8	5,1	8	5,1
Asparte	8	5,10	16	10,19	6	3,82	8	5,1	6	3,82
Não informado	55	35,03	27	17,20	77	49,04	88	56,05	83	52,87
<b>Frequência</b>										
1 x ao dia	1	0,64	146	92,99	143	91,08	144	91,72	141	89,81
2 x ao dia	29	18,47	11	7,01	13	8,28	13	8,28	16	10,19
3 x ao dia	27	17,20	-	-	1	0,64	-	-	-	-
Não informado	100	63,69	-	-	-	-	-	-	-	-

/continua

Tabela 3: Conclusão

Variável	Em uso de NPH		Tempo 0		Tempo 6 meses		Tempo 12 meses		Tempo 18 meses	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
<b>Horário de administração</b>										
manhã e noite	27	17,2	11	7,01	14	8,92	13	8,28	16	10,19
manhã, almoço e noite	27	17,2	-	-	1	0,64	-	-	-	-
Manhã	1	0,64	105	66,88	101	64,33	101	64,33	95	60,51
manhã e almoço	2	1,27	-	-			-	-	-	-
Noite	-	-	14	8,92	11	7,01	15	9,55	14	8,92
Almoço	-	-	4	2,55	4	2,55	3	1,91	5	3,18
à tarde	-	-	-	-	1	0,64	-	-	-	-
Não informado	100	63,69	23	14,65	25	15,92	25	15,9	27	17,2

\* O formato do relatório preenchido não permitiu obtenção de tais dados.

Tabela 4: Medidas de tendência central, desvio padrão, variação encontrada e diferença para a dose de insulina basal e insulina de ação rápida prescrita em uso de insulina NPH, e uso de análogo de insulina glargina nos tempos zero, seis, 12 e 18 meses.

<b>Variável</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio padrão</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>p - Valor</b>
<b>Dose diária de insulina basal (UI)</b>					
Dose de insulina NPH	41,65	18,97	8	130	
Dose glargina T = 0	34,22	13,97	6	80	<b>0,000*</b>
Dose glargina T = 6 meses	35,27	14,28	5	90	<b>0,000*</b>
Dose glargina T = 12 meses	35,51	13,97	6	90	<b>0,000*</b>
Dose glargina T = 18 meses	36,83	14	8	88	<b>0,001*</b>
<b>Dose de insulina basal (UI/Kg)</b>					
Dose de insulina NPH	0,72	0,29	0,18	1,75	
Dose glargina T = 0	0,58	0,22	0,12	1,35	<b>0,000*</b>
Dose glargina T = 6 meses	0,6	0,24	0,13	1,77	<b>0,000*</b>
Dose glargina T = 12 meses	0,59	0,21	0,13	1,49	<b>0,000*</b>
Dose glargina T = 18 meses	0,6	0,22	0,15	1,49	<b>0,001*</b>
<b>Dose prescrita de insulina de ação rápida/ultrarrápida (UI)</b>					
Em uso de NPH	14,65	11,65	1	64	
T = 0	13,58	10,71	1	64	0,269
T = 6 meses	14,26	9,14	1	46	0,79
T = 12 meses	13,8	6,38	4	30	0,809
T = 18 meses	17,4	13,67	4	64	0,763

Nota: \* variação estatisticamente significativa por meio de teste t pareado comparando os dados em uso de insulina NPH com os dados nas demais avaliações.

As doses de insulina, aos 18 meses, foram ainda descritas em função da faixa etária. Foi verificada diferença estatisticamente significativa entre as doses médias dos grupos. A análise de post hoc demonstrou diferença estatisticamente significativa na dose média entre pacientes de 13 e 19 anos e pacientes de 40 a 59 anos (Tabela 5).

Tabela 5: Medidas de tendência central, desvio padrão, variação encontrada e diferença para a dose de insulina basal em diferentes faixas etárias aos 18 meses de tratamento com o análogo de insulina glargina

Variável	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	p - Valor
<b>Dose (UI/Kg)</b>					
<b>6 a 12</b>	0,6471	0,17709	0,38	0,95	0,011*
<b>13 a 19</b>	0,7288	0,25147	0,27	1,49	
<b>20 a 39</b>	0,5932	0,20149	0,26	1,11	
<b>40 a 59</b>	0,4833	0,14853	0,15	0,76	
<b>×60</b>	0,5499	0,14894	0,30	0,76	

Nota: \* diferença estatisticamente significativa. A análise de post hoc realizada pelo teste de Tukey.

### 6.3 CONTROLE GLICÊMICO

A comparação dos valores de hemoglobina glicada antes e após a utilização de glargina demonstrou redução significativa aos 18 meses de tratamento, variando de  $8,86 \pm 1,82\%$  quando em uso de NPH a  $8,55 \pm 1,82\%$  (valor  $p=0,024$ ). No gráfico 2 está demonstrada a variação de hemoglobina glicada, em cada faixa etária, durante o estudo. A diferença média de hemoglobina glicada antes e após 18 meses de tratamento com o análogo de insulina glargina foi de  $0,1254\%$  (Tabela 6).

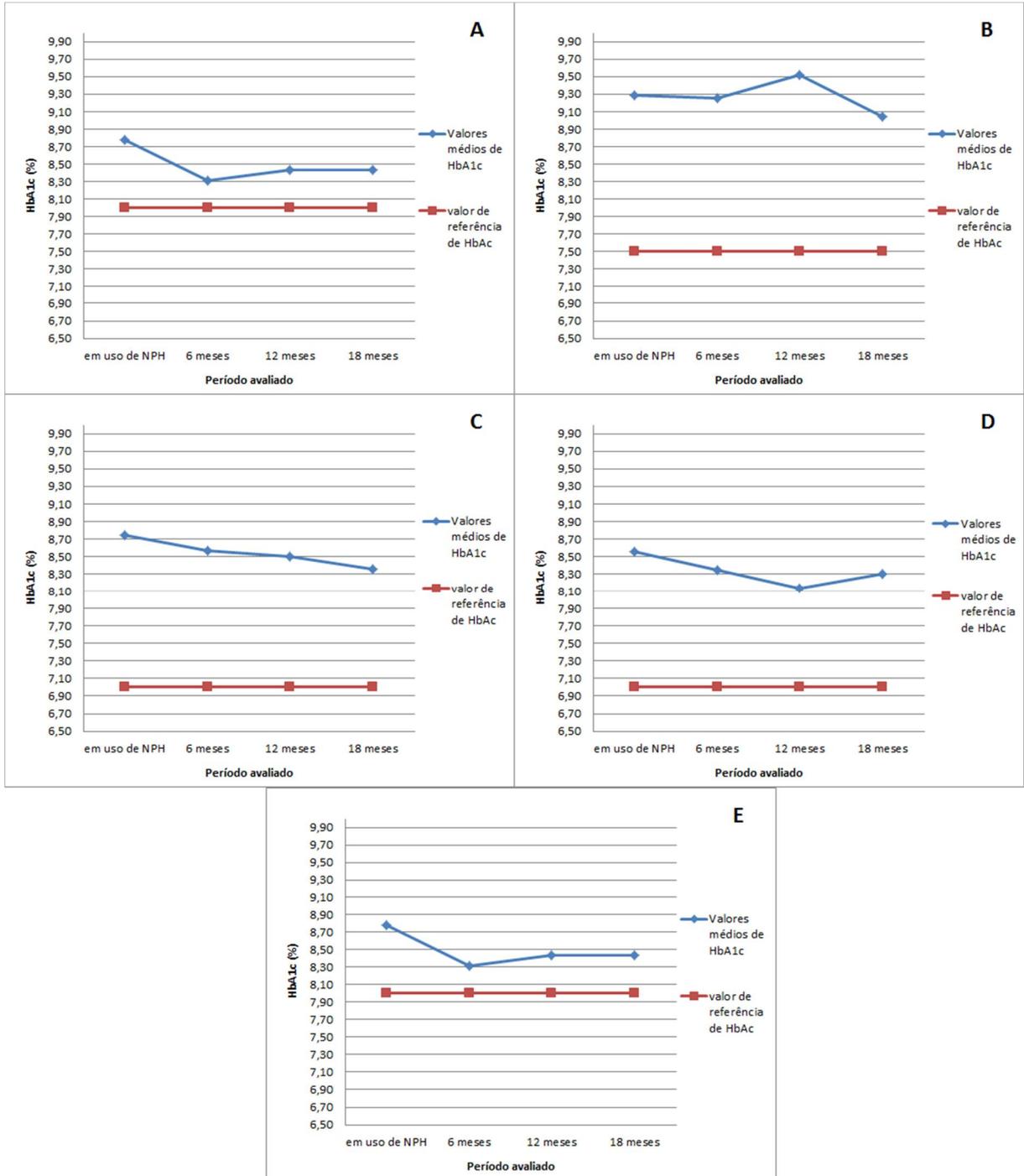


Gráfico 2: Valores médios de hemoglobina glicada observados durante o estudo para diferentes faixas etárias. **A:** faixa etária de 6 a 12 anos. **B:** faixa etária de 13 a 19 anos. **C** faixa etária de 20 a 39 anos. **D:** faixa etária de 40 a 59 anos. **E:** faixa etária acima de 60 anos.

Tabela 6: Medidas de tendência central, desvio padrão, variação encontrada e diferença entre valores de HbA1c e variabilidade glicêmica dos pacientes em uso de NPH, aos 6, 12 e 18 meses de utilização de glargina.

Variável	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	Valor p
<b>Valor de HbA1c(%)</b>						
Em uso de NPH	8,86	1,82	8,60	5,30	16,00	-
T = 6 meses	8,66	1,92	8,50	5,30	19,70	0,148
T = 12 meses	8,68	1,88	8,40	4,00	16,60	0,232
T = 18 meses	8,55	1,82	8,20	5,00	15,30	<b>0,024*</b>
<b>Diferença na HbA1c(%)</b>	-0,1254	-0,100	1,4140	-4,60	3,59	-

\*valor com diferença estatística significativa entre os grupos. Análise testes t pareado.

O controle glicêmico dos pacientes variou entre 20,38% em uso de NPH e 24,20% em uso do análogo de insulina glargina. A porcentagem de pacientes que cumpriram o protocolo clínico variou de 26,75 a 24,20% dos pacientes (Tabela 7).

Tabela 7: Proporção de pacientes com e sem controle glicêmico e proporção de pacientes com redução da HbA1c em atendimento PCDT em uso de NPH, aos seis, 12 e 18 meses de utilização de glargina.

	Controle Glicêmico				Redução de Hemoglobina em atendimento ao PCDT			
	Não Controlado		Controlado		Não		Sim	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Em uso de NPH</b>	125	79,62	32	20,38	-	-	-	-
<b>T = 6 meses</b>	121	77,07	36	22,93	115	73,25	42	26,75
<b>T = 12 meses</b>	122	77,71	35	22,29	116	73,89	41	26,11
<b>T = 18 meses</b>	119	75,80	38	24,20	119	75,80	38	24,20

Não foram encontradas evidências de diferença estatisticamente significativa entre os grupos controle e não controle da doença para as variáveis analisadas (faixa etária, presença de comorbidades, sexo, etnia, tipo de insulina utilizada, tipo de tratamento, contagem de carboidratos, frequência de utilização e horário de administração quando em uso de insulina NPH e após seis, 12 e 18 meses de utilização do análogo), com exceção da variável faixa

etária aos 6 meses de utilização do análogo de insulina glargina (valor  $p = 0,023$ ). A análise de post hoc não demonstrou diferença significativa dentro da categoria faixa etária (Tabela 8).

Tabela 8: Análise univariada de variáveis demográficas, clínicas e relacionadas ao tratamento com o controle glicêmico em uso de NPH e aos seis, 12 e 18 meses de utilização de glargina para variáveis categóricas.

Variável		Controle glicêmico em uso de NPH					Controle glicêmico após 6 de glargina					Controle glicêmico após 12 meses de glargina					Controle glicêmico após 18 meses de glargina				
		Não		Sim		Valor p	Não		Sim		Valor p	Não		Sim		Valor p	Não		Sim		Valor p
		N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%	
Comorbidades	Não	106	80,3	26	19,7		101	76,5	36	23,5		100	75,8	32	24,2		99	75	33	25	0,593
	Sim	19	76	6	24	0,624	20	80	5	20	0,704	22	88	3	12	0,430	20	80	5	20	
Sexo	Masculino	63	77,8	18	22,2		64	79	17	21		65	80,2	16	19,8		61	75,3	20	24,7	
	Feminino	62	81,6	14	18,4	0,555	57	75	19	25	0,55	57	75	19	25	0,430	58	76,3	18	23,7	0,883
Etnia	Branco	74	79,6	19	20,4		71	76,3	22	23,7		75	80,6	18	19,4		74	79,6	19	20,4	
	Negro	4	80	1	20		5	100	0	0		5	100	0	0		5	100	0	0	
	Pardo	28	80	7	20	0,998	25	71,4	10	28,6	0,371	25	71,4	10	28,6	0,261	23	65,7	12	34,3	0,116
Tipo de tratamento	Convencional	56	76,7	17	23,3		29	85,3	5	14,7		32	78	9	22		35	77,8	10	22,2	
	Intensivo	58	80,6	14	19,4	0,572	53	69,7	23	30,3	0,083	65	76,5	20	23,5	0,844	67	72,8	25	27,2	0,533
Contagem de carboidrato	Sim	26	78,8	7	21,2		29	72,5	11	27,5		32	80	8	20		28	68,3	13	31,7	
	Não	45	77,6	13	22,4	0,894	29	72,5	11	27,5	1,000	31	75,6	10	24,4	0,635	44	77,2	13	22,8	0,325
Comorbidades oftálmicas	Não	117	80,1	29	19,9		112	76,7	34	23,3		111	76	35	24		110	75,3	36	24,7	
	Sim	8	72,7	3	27,3	0,556	9	81,8	2	18,2	0,698	11	100	0	0	0,065	9	81,8	2	18,2	0,629

/continua

Tabela 8: continuação

Variável	Controle glicêmico em uso de NPH					Controle glicêmico após 6 de glargina					Controle glicêmico após 12 meses de glargina					Controle glicêmico após 18 meses de glargina					
	Não		Sim		Valor p	Não		Sim		Valor p	Não		Sim		Valor p	Não		Sim		Valor p	
	N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%		
Comorbidades																					
Renais	Não	120	79,5	31	20,5		117	77,5	34	22,5		118	78,1	33	21,9		116	76,8	35	23,2	
	Sim	5	88,3	1	16,7	0,818	4	66,7	2	33,4	0,537	4	66,7	2	33,3	0,508	3	50	3	50	0,133
Faixa etária	6-12	16	69,2	7	30,4		12	57,1	9	42,9		13	68,4	6	31,6		8	61,5	5	38,5	
	13-19	29	78,4	8	21,6		30	81,1	7	18,9		28	80	7	20		30	75	10	25	
	20-39	41	80,4	10	19,6		45	84,9	8	15,1		43	76,8	13	23,2		44	77,2	13	22,8	
	40-59	33	89,2	4	10,8		29	80,6	7	19,4		30	81,1	7	18,9		30	83,3	6	16,7	
	×60	6	66,7	3	33,3	0,342	5	50	5	50	0,023*	8	80	2	20	0,852	7	63,6	4	36,4	0,475
Tipo de insulina	Regular	67	79,8	17	20,2		62	78,5	17	21,5		26	83,9	5	16,1		24	85,7	4	14,3	
	Análogo de curta duração	58	79,5	15	20,5	0,962	59	75,6	19	24,4	0,672	96	76,2	30	23,8	0,357	95	73,6	34	26,4	0,176
Frequência de utilização	1 x ao dia	1	100	0	0		114	78,1	32	21,9		112	78,3	31	21,7		108	75	36	25	
	2 x ao dia	25	86,2	4	13,8		7	63,6	4	36,4		9	69,2	4	30,8		11	84,6	2	15,4	
	3 x ao dia	22	81,5	5	18,5	0,808				0,272		1	100	0	0	0,651					0,438

/continua

Tabela 8: Conclusão

Variável	Controle glicêmico em uso de NPH					Controle glicêmico após 6 de glargina					Controle glicêmico após 12 meses de glargina					Controle glicêmico após 18 meses de glargina				
	Não		Sim		Valor p	Não		Sim		Valor p	Não		Sim		Valor p	Não		Sim		Valor p
	N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%	
Horário																				
Administração																				
manhã e noite	23	85,2	4	14,8		7	63,6	4	36,4		9	64,3	5	35,7		11	84,6	2	15,4	
manhã,	22	81,5	5	18,5		0	0	0	0		1	100	0	0		0	0	0	0	
almoço e noite	1	100	0	0	0,865	0	0	0	0	0,115	1	100	0	0	0,624	0	0	0	0	0,831
à tarde	1	100	0	0		0	0	0	0		1	100	0	0		0	0	0	0	
manhã e	2	100	0	0		0	0	0	0		0	0	0	0		0	0	0	0	
almoço	2	100	0	0		0	0	0	0		0	0	0	0		0	0	0	0	
Manhã	0	0	0	0		84	80	21	20		80	79,2	21	20,8		74	73,3	27	26,7	
Noite		0	0	0		8	57,1	6	42,9		8	72,7	3	23,7		11	73,3	4	26,7	
Almoço	0	0	0	0		4	100	0	0		4	100	0	0		2	66,7	1	33,3	

Nota: \* Diferença estatisticamente significativa. Avaliação da diferença intergrupo por meio do teste de Tukey.

Para a análise dos fatores associados ao controle glicêmico, verificaram-se as diferenças entre as médias para as variáveis contínuas: peso, altura, IMC, tempo de diagnóstico, idade no momento de diagnóstico, dose de insulina de ação basal, dose de insulina de ação rápida e dose/Kg de peso dos pacientes em uso de NPH e após seis, 12 e 18 meses de utilização do análogo de insulina glargina. Observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos controle e não controle aos seis e 18 meses para a variável dose de insulina basal e ainda, aos 18 meses de tratamento, para a variável dose/kg de peso (Tabela 9).

Tabela 9: Análise univariada de variáveis demográficas, clínicas e relacionadas ao tratamento com o controle glicêmico em uso de NPH e aos seis, 12 e 18 meses de utilização de glargina para variáveis contínuas.

Variável		Controle glicêmico em uso de NPH		Controle glicêmico após 6 meses de uso do análogo de insulina glargina		Controle glicêmico após 12 meses de uso do análogo de insulina glargina		Controle glicêmico após 18 meses de uso do análogo de insulina glargina	
		Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
<b>IMC (Kg/cm<sup>2</sup>)**</b>	N	77	14	78	20	80	22	81	22
	média	24,20	23,20	23,90	24,80	24,10	24,60	24,70	23,90
	Desvio padrão	3,70	3,50	3,60	4,50	4,40	3,20	4,50	3,20
	Valor p	0,317		0,330		0,610		0,461	
<b>Peso (Kg)**</b>	N	80	17	79	20	81	22	81	23
	média	66,60	66,30	66,80	68,30	67,20	68,30	68,50	66,70
	Desvio padrão	12,30	12,30	13,40	13,00	14,30	10,90	14,90	11,12
	Valor p	0,944		0,646		0,734		0,579	
<b>Idade (anos)</b>	N	125	32,00	121	36	122	35	119	38
	média	30,30	27,00	29,90	31,40	31,10	29,50	31,50	30,80
	Desvio padrão	16,90	2,90	16,00	19,40	17,10	16,40	16,60	17,50
	Valor p	0,320		0,638		0,624		0,831	
<b>Idade no diagnóstico (anos)</b>	N	125	32	121	36	122	35	119	38
	Média	19,70	17,40	18,80	20,40	19,30	18,80	19,40	18,70
	Desvio padrão	13,80	14	13,30	15,40	13,90	13,60	13,60	14,70
	Valor p	0,406		0,537		0,839		0,796	

/continua

Tabela 9: Conclusão

Variável		Controle glicêmico em uso de NPH		Controle glicêmico após 6 meses de uso do análogo de insulina glargina		Controle glicêmico após 12 meses de uso do análogo de insulina glargina		Controle glicêmico após 18 meses de uso do análogo de insulina glargina	
		Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
Tempo de diagnóstico (anos)	N	125	32	121	36	122	35	119	38
	média	12,10	10,90	11,9	11,70	12,00	11,30	11,80	11,90
	Desvio padrão	9,10	9,00	8,7	10,30	9,10	9,10	9,10	8,90
	Valor p	0,525		0,892		0,678		0,954	
Dose de insulina basal (UI)	N	80	18	121	36	122	35	119	38
	média	41,80	40,90	35,9	28,40	36,20	32,10	37,30	30
	Desvio padrão	19,30	18,00	13,3	14,70	14,20	14,30	14,40	10,80
	Valor p	0,862		<b>0,004*</b>		0,132		<b>0,004*</b>	
Dose insulina ação rápida/ultrarrápida (UI)	N	39	10	58	20	47	11	43	12
	média	13,60	17,70	14,1	11,50	14,50	12,00	12,70	16,70
	Desvio padrão	10,50	16,90	10,7	11,40	9,30	9,30	5,70	8,70
	Valor p	0,335		0,364		0,427		0,063	
Dose (UI/Kg)	N	78	18	121	36	122	35	119	38
	média	0,70	0,80	0,6	0,50	0,60	0,50	0,60	0,50
	Desvio padrão	0,30	0,40	0,2	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
	Valor p	0,237		<b>0,047*</b>		0,190		0,092	

Nota: \* valor com significância estatística \*\*Os dados de IMC e peso foram calculados apenas para pacientes adultos.

Para avaliar a melhora dos pacientes, foi calculada a diferença entre a HbA1c após 18 meses e em uso de NPH. A diferença média obtida entre as duas medições foi avaliada frente às covariáveis sexo, etnia, tipo de tratamento, contagem de carboidratos, descrição da posologia, faixa etária, presença de comorbidades, horário de administração, dose, tempo de diagnóstico, idade de diagnóstico. A análise de regressão linear não apresentou valores significativos para as variáveis, com exceção do horário de administração (valor  $p=0,135$ ) (Tabela 10).

Tabela 10: Modelo univariado para redução de hemoglobina glicada

Categoria	Coefficiente de correlação	IC	P valor
Manhã	-	-	-
Noite	0,9599	(0,0323 ó 1,8871)	<b>0,0426*</b>
Manhã e noite	0,2150	(-0,7727 ó 1,2026)	0,6675
Almoço	-1,3281	(-3,2920 ó 0,635)	0,1832
Intercepto	-0,3419	(-0,6754 ó 0,0083)	<b>0,0446*</b>

\*valor com diferença estatística significativa entre os grupos.

Foi avaliada, ainda, a associação entre controle glicêmico aos 18 meses de tratamento e as covariáveis sexo, etnia, faixa etária, tipo de tratamento, horário de administração, presença de comorbidades, frequência de administração e dose diária/Kg. As covariáveis faixa etária, etnia, e dose apresentaram valores significativos (valor  $p < 0,20$ ) e foram selecionadas para construção de modelo final. Porém, nenhuma destas variáveis foi incluída para construção de um modelo final, pois não foram encontrados valores estatisticamente significantes a 5%.

No início do estudo, 125 dos 157 pacientes não apresentavam controle da doença. No decorrer do estudo 86 pacientes mantiveram-se sem controle e, para eles, não foi observada alteração estatisticamente significativa na HbA1c aos 18 meses, quando comparada ao uso de NPH (valor  $p=0,354$ ). Quatro pacientes alcançaram controle glicêmico aos seis meses e permaneceram até os 18 meses. Seis pacientes obtiveram controle glicêmico aos 12 meses e permaneceram até os 18 meses e sete pacientes obtiveram controle aos 18 meses. Os demais 22 pacientes apresentaram oscilação entre controle e não controle da doença durante o período analisado. Para os 39 pacientes que não possuíam controle da doença em uso de NPH, mas que apresentaram controle em algum momento do estudo seja aos 6, 12 e 18 meses foi verificada redução média de 1,15% na HbA1c (valor  $p=0,000$ ).

Dos 32 pacientes que apresentavam controle glicêmico em uso de NPH, seis pacientes perderam o controle em uso do análogo de insulina glargina e apresentaram elevação média 0,69% na (valor  $p=0,036$ ). Dez pacientes mantiveram o controle glicêmico em todo o estudo com alteração média não significativa entre os valores e os outros 16 pacientes apresentaram aumento médio de 0,65% nos valores de HbA1c (valor  $p=0,043$ ). A descrição dos pacientes beneficiados e não beneficiados encontra-se nas tabelas 11 e 12.

Tabela 11: Características demográficas, clínicas e relacionadas ao tratamento dos pacientes beneficiados e não beneficiados ao final de 18 meses de tratamento com o análogo de insulina glargina.

Variável		Pacientes beneficiados		Pacientes não beneficiados	
		N	(%)	N	(%)
Sexo	M	16	41,03	65	55,08
	F	23	58,97	53	44,92
Etnia	branco	19	48,72	74	62,71
	negro	0	0,00	5	4,24
	pardo	14	35,90	21	17,80
	não informado	6	15,38	18	15,25
Tipo de tratamento	Convencional	12	30,80	33	28,00
	Intensivo	23	59,00	69	58,50
	não informado	4	10,30	16	13,60
Contagem de Carboidratos	sim	8	20,51	33	27,97
	não	18	46,15	39	33,05
	não informado	13	33,33	46	38,98
Redução de Crises Hipoglicemias	Sim	21	53,85	59	50,00
	Não	18	46,15	59	50,00

/continua

Tabela 11: Conclusão

Variável		Pacientes beneficiados		Pacientes não beneficiados	
		N	(%)	N	(%)
Descrição da posologia	1 x ao dia	34	87,18	107	90,68
	2 x ao dia	5	12,82	11	9,32
Horário de administração	manhã	20	51,28	75	63,56
	noite	5	12,82	9	7,63
	manhã e noite	5	12,82	11	9,32
	almoço	1	2,56	4	3,39
	Não informado	8	20,51	19	16,10
Insulina rápida/ ultrarrápida	glulisina	1	2,56	7	5,93
	lispro	5	12,82	15	12,71
	asparte	3	7,69	3	2,54
	regular	4	10,26	21	17,80
	insulinas ultrarrápidas sem especificação	2	5,13	13	11,02
	Não informado	24	61,54	59	50,00
Faixa etária	06-12	5	12,82	8	6,78
	13-19	8	20,51	32	27,12
	20-39	11	28,21	46	38,98
	40-59	11	28,21	25	21,19
	>=60	4	10,26	7	5,93

Tabela 12: Características demográficas, clínicas e relacionadas ao tratamento dos pacientes beneficiados e não beneficiados ao final de 18 meses de tratamento com o análogo de insulina glargina.

Variável	Pacientes Beneficiados (n=39)				Pacientes não beneficiados (n=119)			
	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Peso (Kg)	60,08	15,59	25	89	62,98	15,84	21	133
Idade (anos)	33,95	18,24	10	69	30,46	16,27	9	73
Idade no diagnóstico (anos)	22,46	15,12	1	56	18,11	13,23	0	65
Tempo de diagnóstico (anos)	11,28	8,82	1	35	12,03	9,15	1	56
Dose prescrita (UI)	33,05	9,63	10	53	38,08	15	8	88
IMC (Kg/cm <sup>2</sup> )*	23,58	4,63	14,79	36,57	23,02	4,26	14,34	36,33
Dose (UI/Kg)	0,57	0,17	0,15	0,96	0,62	0,23	0,17	1,49

\* n = 38

Para verificação das diferenças entre proporções na análise dos fatores associados ao benefício obtido na utilização do análogo de insulina glargina realizou-se a comparação com as seguintes variáveis: faixa etária, presença de comorbidades, sexo, etnia, tipo de insulina utilizada, tipo de tratamento, contagem de carboidratos, frequência de utilização e horário de administração quando em uso de insulina NPH e após seis, 12 e 18 meses de utilização do análogo. Foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre etnia branca e parda de pacientes beneficiados e não beneficiados. A análise de post hoc não demonstrou diferença significativa entre os grupos. (Tabela 13).

Tabela 13: Análise univariada de variáveis demográficas, clínicas e relacionadas ao tratamento com o benefício em utilização do análogo de insulina glargina aos 18 meses, para variáveis categóricas.

Variável		Pacientes beneficiados com uso de glargina				Valor p
		Sim		Não		
		N	%	N	%	
Comorbidades	Não	35	26,5	97	73,5	0,265
	Sim	4	16	21	84	
Sexo	Masculino	16	19,8	65	80,2	0,128
	Feminino	23	30,3	53	69,7	
Etnia	Branco	19	20,4	74	79,6	<b>0,031*</b>
	Negro	0	0	5	100	
	Pardo	14	40	21	60	
Tipo de tratamento	Convencional	12	26,7	33	73,3	0,834
	Intensivo	23	25	69	75	
Contagem de carboidrato	Sim	8	19,5	33	80,5	0,182
	Não	18	31,6	39	68,4	
Redução nas crises de hipoglicemia	Não	18	23,4	59	76,6	0,677
	Sim	21	26,3	59	73,8	
Faixa etária	06-12	5	38,5	8	61,5	0,387
	13-19	8	20	32	80	
	20-39	11	19,3	46	80,7	
	40-59	11	30,6	25	69,4	
	×60	4	36,4	7	63,6	

/continua

Tabela 13: Conclusão.

Variável		Pacientes beneficiados com uso de glargina				Valor p
		Sim		Não		
		N	%	N	%	
Tipo de insulina	Regular	4	16	21	84	0,514
	Análogo de curta duração	11	22,4	38	77,6	
Frequência de utilização	1 x ao dia	34	24,1	107	75,9	0,531
	2 x ao dia	5	31,3	11	68,8	
Horário Administração	manhã e noite	5	31,3	11	68,8	0,569
	manhã	20	21,1	75	78,9	
	noite	5	35,7	9	64,3	
	Almoço	1	20	4	80	

Nota: \* variação estatisticamente significativa. A análise de post hoc realizada pelo teste de Tukey.

Verificaram-se as diferenças entre as médias na análise dos fatores associados ao benefício da utilização do análogo para as variáveis contínuas: peso, altura, IMC, tempo de diagnóstico, idade no momento de diagnóstico, dose de insulina de ação basal, dose de insulina de ação rápida e dose/Kg de peso dos pacientes em uso de NPH e após seis, 12 e 18 meses de utilização do análogo de insulina glargina. Observou-se diferença estatisticamente significativa entre os pacientes beneficiados e não beneficiados para a variável dose de insulina basal (Tabela 14).

Tabela 14: Análise univariada de variáveis demográficas, clínicas e relacionadas ao tratamento com o benefício em utilização do análogo de insulina glargina aos 18 meses, para variáveis contínuas.

Variável	Pacientes beneficiados						Valor p
	Sim			Não			
	N	Média	Desvio padrão	N	Média	Desvio padrão	
<b>IMC (Kg/cm<sup>2</sup>)</b>	25	25,48	4,12	78	24,23	4,27	0,203
<b>Peso (Kg)</b>	26	67,33	11,82	78	68,29	14,82	0,763
<b>Idade (anos)</b>	39	33,95	18,24	118	30,46	16,27	0,262
<b>Idade no diagnóstico (anos)</b>	39	22,46	15,12	118	18,11	13,23	0,088
<b>Tempo de diagnóstico (anos)</b>	39	11,28	8,817	118	12,03	9,15	0,654
<b>Dose de insulina glargina (UI)</b>	39	31,1	11,05	118	36,97	14,56	<b>0,023*</b>
<b>Dose insulina ação rápida/ultrarrápida (UI)</b>	12	12,5	7,81	43	13,84	6,27	0,539
<b>Dose (UI/Kg)</b>	39	0,54	0,19	118	0,60	0,21	0,093

\*valor com diferença estatística significativa entre os grupos.

#### 6.4 REDUÇÃO NAS CRISES DE HIPOGLICEMIA

A redução nas crises de hipoglicemia foi relatada para 51% dos pacientes em uso do análogo de insulina glargina.

Para investigação dos fatores relacionados à redução de hipoglicemia, utilizou-se modelo logístico em que a redução das crises de hipoglicemia foi associada às variáveis explicativas: sexo, etnia, faixa etária, contagem de carboidratos, tipo de tratamento, frequência de administração, horário de administração, dose prescrita, controle glicêmico e tempo de diagnóstico. Foram observados valores significativos (valor  $p < 0,20$ ) para as covariáveis: tipo de tratamento (valor  $p = 0,185$ ), faixa etária (valor  $p = 0,0559$ ), sexo, etnia e tempo de diagnóstico, que foram utilizadas na construção do modelo final. (Tabela 15).

Tabela 15 ó Modelo Multivariado para redução de crises de hipoglicemia aos 18 meses de tratamento.

<b>Variável</b>		<b>Odds Ratio</b>	<b>IC</b>	<b>Valor p</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	-	-	-
	Feminino	0,4964	(0,235 ó 1,024)	0,0612
<b>Etnia</b>	Branco	-	-	-
	Negro	0,1535	(0,007 ó 1,158)	0,1084
	Pardo	0,411	(0,174 ó 0,934)	<b>0,0369*</b>
<b>Tempo de diagnóstico</b>		1,044	(1,002 ó 1,094)	<b>0,0498*</b>
<b>Intercepto</b>		1,2604	(-0,615 ó 2,614)	0,5286

\*valor com diferença estatística significativa entre os grupos. A adequação do ajuste do modelo logístico foi feito pelo teste de Hosmer-Lemeshow onde se obteve valor de 0,733.

## 7 DISCUSSÃO

O presente estudo buscou comparar a efetividade clínica do análogo de insulina glargina com insulina NPH em pacientes com DM1, que recebem o análogo de insulina por meio do componente especializado/alto custo da SES/MG. No Brasil, não foram observados estudos anteriores com método semelhante à utilizada nesse trabalho. Foram encontrados dois estudos que avaliaram a mudança do tratamento padrão com insulina NPH para o tratamento utilizando o análogo. Maia *et al.* (2007) realizaram estudo retrospectivo em Minas Gerais, no qual avaliaram o impacto da introdução do análogo de insulina glargina na terapia basal/bólus em 49 pacientes com DM1 e DM2, com controle inadequado em uso prévio de insulina basal NPH. Após 3 meses de acompanhamento, os autores relataram redução média percentual de  $1,10 \pm 1,46\%$  nos valores de HbA1c. Rollin *et al.*, (2009) avaliaram prospectivamente a eficácia e a segurança do análogo de insulina glargina no controle metabólico de 30 crianças com DM1 com menos de oito anos de idade. Os autores não observaram diferença no valor médio de HbA1c quando em tratamento intensivo com insulina NPH e análogo de insulina asparte e após 12 meses de tratamento com o análogo de insulina glargina. A incidência de eventos hipoglicêmicos leves antes do café da manhã foi semelhante nos dois tratamentos. A incidência de hipoglicemias leves na madrugada e hipoglicemias graves foi superior durante o uso da insulina NPH (valor  $p = 0,007$  e  $p = 0,002$ , respectivamente).

### 7.1 VARIAÇÃO DE PESO

O ganho de peso associado à terapia com o análogo de insulina glargina observado neste estudo, não foi observado em outros estudos. (MONAMI, M., MARCHIONNI, N., MANNUCCI, E., 2008; PONTIROLI *et al.*, 2011; SALEMYR *et al.*, 2011; SCHREIBE; RUSSMANN, 2007; YAMAMOTO-HONDA, *et.al.*, 2007). A ausência de dados adicionais sobre orientações nutricionais e práticas de exercícios físicos entre os participantes limita uma maior avaliação dos resultados.

### 7.2 DOSE

Sabe-se que a dose diária de insulina depende de fatores como peso corporal, idade, ingestão de alimentos, rotina diária, prática de exercícios, tempo de diagnóstico e intensidade das atividades físicas. Segundo Danne *et al.* (2003) a necessidade diária de insulina aumenta para

0,7 a 1 UI/kg/dia em crianças pré-púberes, podendo alcançar 1 a 2 UI/kg/dia durante a puberdade. Considerando que a dose recomendada do análogo de insulina glargina é 80% da dose de insulina NPH, as doses recomendadas para esses medicamentos seriam de 0,56 UI/kg/dia a 0,8 UI/kg/dia em crianças pré-púberes e 0,8 a 1,6UI/Kg/dia em adolescentes. Nesse estudo, observou-se que a dose inicial média do análogo de insulina glargina foi 80% a dose de NPH, o que corrobora com as orientações do fabricante do análogo de insulina glargina, marca Lantus®. Ao longo do estudo, as doses foram ajustadas chegando a 83% a dose de NPH, na quarta solicitação do análogo. Aos 18 meses de avaliação, a dose média encontrada foi de 0,65UI/Kg para crianças entre 6 e 12 anos e 0,73 UI/Kg para adolescente entre 13 e 19 anos, sendo, a última, abaixo do recomendado para a faixa etária, o que pode estar relacionado à discreta melhora no controle glicêmico observada nos pacientes dessa faixa etária (Gráfico 2 B). Em contrapartida, na análise de pacientes beneficiados e não beneficiados com o uso do análogo de insulina glargina, a dose de insulina para pacientes não controlados foi superior à dose de pacientes beneficiados, podendo ser consequência de uma estratégia, por parte do prescritor, de tentar atingir o controle glicêmico com aumento da dose do análogo (Tabela 14).

### 7.3 REDUÇÃO NAS CRISES DE HIPOGLICEMIA

Estudos que avaliaram a redução de crises de hipoglicemia em pacientes com DM1 em uso do análogo de insulina glargina em pacientes apresentam resultados controversos. Monami, M., Marchionni, N. e Mannucci, E. (2008) realizaram revisão sistemática com metanálise comparando análogos de insulina glargina e detemir com insulina NPH. Na análise envolvendo 6.178 pacientes com DM1, os autores concluíram que o tratamento com análogos está associado a menor risco de hipoglicemias graves e noturnas quando comparada ao NPH. Sanches *et al.* (2011) não observaram diferença significativa na redução das crises de hipoglicemia e hipoglicemia noturna entre glargina e NPH. Mullins *et al.* (2007) evidenciaram menor ocorrência de hipoglicemia confirmada, sintomática e grave em pacientes com DM1 e DM2 em usuários do análogo de insulina glargina. Nesse estudo, não foi observada correlação entre o tipo de tratamento e a redução de crises de hipoglicemia, embora tenha sido demonstrada em alguns estudos, inclusive o DCCT, que o tratamento intensivo esteja associado a maior ocorrência de episódios de hipoglicemia.

O modelo criado para avaliar a associação entre redução nas crises de hipoglicemia e demais covariáveis, permitiu concluir que o acréscimo de um ano no tempo de diagnóstico aumenta em 1,044 vezes a chance na redução das crises de hipoglicemia, e que pacientes do sexo feminino possuem duas vezes mais chance de não ter redução nas crises de hipoglicemia que pacientes do sexo masculino. O mesmo foi observado para pacientes pardos, que possuem 2,43 vezes mais chance que os brancos. Com relação a associação entre redução das crises de hipoglicemia e tempo de diagnóstico, supõe-se que pacientes com maior tempo de diagnóstico possuem pior controle glicêmico com maior número de crises hipoglicêmicas. Segundo WHO (2003), a duração da doença parece ter uma relação negativa com a adesão, ou seja, quanto maior o tempo de diagnóstico, menor a probabilidade do paciente aderir ao tratamento. Mendes *et al.* (2009) concluíram que pacientes com DM1 ou DM2 com duração de tratamento superior a cinco anos são mais propensos a terem um pior controle do que aqueles com menor tempo de diagnóstico. Dessa forma, a redução nas crises, independente da frequência, torna-se mais perceptível e passível de notificação. Não foi encontrada, na literatura, associação entre crises de hipoglicemia com etnia e sexo.

O formato do relatório preenchido para compor o processo administrativo de solicitação do análogo de insulina glargina limitou as análises da redução de crises de hipoglicemia. Embora a não comprovação da redução da frequência de episódios de hipoglicemias graves fosse um dos critérios de suspensão do fornecimento do análogo, o formulário não possuía campo específico para registro dessa informação. Os dados disponíveis foram preenchidos de forma qualitativa pelo prescritor, que informou apenas se houve ou não redução nas crises, sem descrever o tipo de crise de hipoglicemia ou número de episódios, e sem comprovar esse redução, o que dificultou a comparação com dados da literatura e reduziu a confiabilidade das informações.

#### 7.4 REDUÇÃO NA HEMOGLOBINA GLICADA

Assim como no estudo conduzido por Yamamoto-Honda *et al.* (2007), nesse estudo, não foram observadas mudanças significativa nos níveis de HbA1c após mudança de tratamento de NPH para glargina aos seis e 12 meses de tratamento. O valor médio de HbA1c variou de  $8,86 \pm 1,82\%$  para  $8,66 \pm 1,92\%$  (valor  $p = 0,148$ ) aos seis meses de tratamento e para  $8,68 \pm 1,88\%$  (valor  $p = 0,232$ ) aos 12 meses. O mesmo foi relatado em estudos realizados com crianças e adolescentes na Finlândia e Alemanha, respectivamente, e com pré-escolares no

Colorado. (DIXON *et al.*, 2005, HERWIG, J.; SCHÖLL-SCHILLING, G.; BÖHLES, H, 2007, PAIVARINTA, M; TAPANAINEN, P.; VEIJOLA, R., 2008).

Aos 18 meses de estudo foi observada redução significativa nos níveis de HbA1c em concordância com resultados de estudos realizados na Alemanha, em Estocolmo, na Califórnia, com adultos na Noruega e com crianças e adolescentes na Espanha. (COLINO *et al.*, 2005; HATHOUT *et al.*, 2003; JOHANSEN *et al.*, 2009; SALEMYR *et al.*, 2011, SCHREIBER; RUSSMANN, 2007). Vale ressaltar que a redução demonstrada na maioria dos estudos é bastante discreta. A maior redução média observada foi de 0,9%, no estudo conduzido por seis meses por Hathout *et al.* (2003). No estudo com maior tempo de avaliação, 30 meses, foi verificada redução de 0,23%. (SCHREIBER; RUSSMANN, 2007).

## 7.5 CONTROLE GLICÊMICO

Dentre os 157 pacientes que iniciaram o estudo, 118 pacientes foram considerados não beneficiados pela utilização do análogo de insulina glargina. Destes, 86 mantiveram controle glicêmico inadequado durante todo o acompanhamento, seis pacientes pioraram o controle glicêmico em uso do análogo de insulina glargina em relação ao uso da insulina NPH, 10 pacientes mantiveram o controle da doença sem apresentar alteração significativa nos valores de HbA1c antes e após uso do análogo. Outros 16 pacientes, que possuíam controle glicêmico em uso de insulina NPH, demonstraram controle glicêmico insatisfatório em pelo menos uma avaliação quando em uso do análogo de insulina glargina e apresentaram, ao final do estudo, aumento médio de 0,65% na hemoglobina glicada. Os demais 39 pacientes não apresentavam controle glicêmico no início do estudo e apresentaram bom controle glicêmico em pelo menos uma das avaliações, sendo considerados beneficiados.

Os valores de referência para o controle glicêmico diferem entre os estudos. No estudo de Schreiber e Russmann (2007) o valor de referência adotado foi 4,7 a 6,9% e a média alcançada com o análogo de insulina glargina foi de  $7,06 \pm 1,0\%$ . Embora essa média tenha sido inferior à encontrada em uso de NPH, foi superior ao valor máximo preconizado. O mesmo foi verificado por Johansen *et al.* (2007), que estabeleceram valor de referência de HbA1c em 7% e verificaram, ao final do estudo, valor médio de 8,3%.

Em estudo conduzido com população japonesa, foi relatada a melhora no controle glicêmico para 18 pacientes após a mudança para o análogo de insulina glargina e a piora do controle da glicemia em 17 pacientes, desses, três ainda apresentaram bom controle glicêmico ao final do estudo. A Sociedade Japonesa de Diabetes categoriza o controle glicêmico como excelente, bom, falho ou pobre. Valores de HbA1c <5.8% são considerados excelentes, entre 5.8% e 6.5% são tidos como bons, entre 6.5% e 8.0%, falhos e, pobre, quando superiores a 8.0%. (YAMAMOTO-HONDA *et al.*, 2007). Os dados do estudo japonês corroboram com o observado no presente estudo, uma vez que, embora tenha sido observada redução significativa na HbA1c ao final dos 18 meses de avaliação de pacientes em uso do análogo de insulina glargina, tal redução foi bastante sutil (0,31%) e apenas 24% dos pacientes apresentaram controle glicêmico adequado conforme o preconizado para as respectivas faixas etárias.

Mendes *et al.* (2009) conduziram estudo para avaliar a prevalência de mau controle glicêmico entre diabéticos no Brasil. O estudo demonstrou que cerca de 90% dos pacientes maiores de 18 anos com DM1 não possuíam controle glicêmico adequado. No presente estudo, a porcentagem de pacientes adultos sem controle glicêmico (faixa etária entre 20 a 59 anos) reduziu de 87,5% para 79% após 18 meses do início da terapia com o análogo de insulina glargina. Na faixa etária de 6 a 12 anos, a redução de HbA1c foi de 8%; em adolescente de 13 a 19 anos foi de 3% e para pacientes acima de 60 anos, de 6%. A menor redução verificada entre adolescentes pode estar relacionada à grande variabilidade hormonal dos pacientes nessa faixa etária, que influencia o controle da doença. Para crianças de 6 a 12 anos foi utilizado valor de referência para HbA1c de 8%, conforme preconizado pela SBD (2014). Porém, atualmente a ADA recomenda que para todos os pacientes pediátricos o valor de referência seja 7,5%. Se tal valor fosse utilizado como ponto de corte no estudo, possivelmente o número de pacientes não controlados nessa faixa etária e conseqüentemente nesse estudo seria ainda maior. (ADA, 2015).

De acordo com o DCCT (1993) a redução de HbA1c reduz a chance de desenvolvimento de complicações relacionadas ao diabetes. Os autores ainda recomendam que os pacientes em uso de insulina sejam acompanhados quando em terapia intensiva, com o objetivo de manter a glicemia próxima ao valor normal e da forma mais segura possível. Não foram observadas diferenças na proporção de pacientes com controle glicêmico em tratamento intensivo e tratamento convencional.

Resultados da avaliação de fatores associados a redução glicêmica possibilitaram inferir que a administração do análogo de insulina glargina à noite aumenta a diferença média de HbA1c, em relação à administração pela manhã. A administração pela manhã, por sua vez, está associada a redução do valor da hemoglobina glicada. Hamann *et al.* (2003) não observaram diferença na redução da HbA1c em pacientes que receberam o análogo de insulina glargina uma vez ao dia no café da manhã, jantar ou ao deitar. Hathout *et al.* (2003) observaram que a redução nos níveis de HbA1c foi mais evidente no grupo de pacientes que administraram o análogo de insulina glargina à noite que pela manhã.

Muitos estudos indicam influência da etnia nos valores de hemoglobina glicada. Herman *et al.* (2007) observaram que negros, hispânicos, índios (americanos) e asiáticos apresentavam níveis de HbA1c mais elevados do que indivíduos brancos, em estudo com indivíduos com tolerância à glicose diminuída, de um programa de prevenção à diabetes. Em revisão sistemática, Kirk *et al.* (2006) compararam os níveis de HbA1c de diabéticos entre grupos raciais e étnicos. Sete dos nove estudos que testaram diferenças entre negros e brancos não-hispânicos e quatro dos cinco que testaram diferenças entre hispânicos e brancos não-hispânicos demonstraram níveis de HbA1c mais elevadas entre os negros ou hispânicos. Os autores concluíram que negros e hispânicos com diabetes têm controle glicêmico inferior aos brancos não-hispânicos. Wolffenbuttel *et al.* (2013) confirmaram a diferença na relação entre HbA1c e glicose sanguínea auto monitorada em pacientes dos diferentes grupos étnicos, com valor mais alto de HbA1c em participantes hispânicos, pacientes de origem asiática e Africana e o menor HbA1c em caucasianos. Em decorrência das características populacionais brasileiras, é muito difícil avaliar os dados relativos à etnia, bem como comparar os resultados com outros estudos.

## 7.6 CUMPRIMENTO DO PROTOCOLO CLÍNICO X CUSTOS

De acordo com a lista de Preços de Medicamentos da CMED, o PMVG do análogo de insulina glargina (apresentação 100 UI/mL sol injetável 10 mL) é em média R\$212,75 e da insulina NPH (apresentação 100 UI/mL sol injetável 10 mL) é em média R\$29,85 (utilizando valores de Imposto sobre operações relativas à circulação de mercadorias e sobre prestações de serviços - ICMS de 18%), que equivale a R\$0,213/UI e R\$0,030/UI, respectivamente. Com base nas doses diárias médias encontradas nesse estudo, 41,65 UI para insulina NPH e 36,83 UI para o análogo de insulina glargina aos 18 meses, o valor mensal para cada um dos

tratamentos é cerca de R\$ 38,73 e R\$242,90, respectivamente o que corresponde a uma diferença de 527%. Cerca de 3.200 pacientes recebem o análogo por meio do componente especializado no estado de Minas Gerais, o que corresponde a um gasto mensal médio aproximado de 777 mil reais ao mês e de 9,3 milhões de reais ao ano, apenas com esse medicamento, (considerando apenas o fornecimento da apresentação em frasco de 10 mL). Considerando-se os valores pagos atualmente, onde o frasco de 10 mL de insulina NPH é R\$11,57 e do mesmo volume do análogo de insulina glargina, R\$258,77, a diferença no custo mensal do tratamento entre os dois medicamentos corresponde a 1877%, com um custo mensal de cerca de 945 mil reais e anual de 11,3 milhões de reais.

Com base nos resultados relacionados ao controle glicêmico, pode-se concluir que para apenas 39 pacientes (24,2%), o análogo apresentou efetividade clínica superior à insulina NPH. Para os demais 118 pacientes houve aumento ou não houve alteração nos valores médios de hemoglobina glicada. Considerando o cumprimento do PCDT e benefício com uso do análogo para 24,2% dos pacientes pode-se inferir que aproximadamente 25% dos pacientes deveriam receber o análogo, por meio do Componente especializado/medicamentos de alto custo da SES-MG. Dessa forma, o gasto anual com esse tratamento poderia ser reduzido para R\$ 2,8 milhões, o que equivale a uma economia de aproximadamente R\$8,5 milhões ao ano. De acordo com o PCDT, o não cumprimento do mesmo é critério de exclusão dos pacientes no programa. Dessa forma, o contingente de pacientes com controle precário da doença pode ser ainda maior, visto que foram incluídos no estudo apenas pacientes que já possuíam pelo menos quatro solicitações de medicamentos.

No Brasil, são escassos os estudos de avaliação de custos de tratamentos com os análogos de insulina. Em uma análise de impacto orçamentário elaborada pela Conitec, estimou-se que o custo com os análogos de ação longa, considerando 20% da população-alvo, seria da ordem de R\$ 202,8 milhões no 1º ano após a incorporação da tecnologia, podendo atingir cerca de R\$ 1,4 bilhão de reais no cenário de utilização em 100% dos pacientes. Já em relação aos análogos de insulina de ação rápida, o impacto orçamentário da incorporação, nas mesmas condições, seria de R\$ 62,9 milhões no 1º ano, chegando a R\$ 324,9 milhões no cenário de utilização em 100% dos pacientes. O impacto orçamentário no total de cinco anos com a incorporação de análogos de insulinas rápidas e lentas ultrapassaria o montante de R\$ 2,5 bilhões de reais. (BRASIL, 2014e).

De acordo com Holden *et al.* (2011) desde o seu lançamento, análogos de insulina tiveram um impacto crescente sobre o montante de recursos gastos no controle do diabetes. O custo com insulina para o Sistema Nacional de Saúde inglês (SNS) aumentou de £156.000.000 em 2000 para £359.000.000 em 2009, o que corresponde a um aumento de 100% (valores ajustados pela inflação anual). Durante o mesmo período, os gastos anuais do SNS com os análogos de insulinas aumentaram de £18.000.000 (12% do custo total com insulina) para £305.000.000 (85% do custo total com insulina), enquanto a despesa anual com insulina humana caiu de £130.000.000 (84%) para £51.100.000 (14%). Os autores estimam que se todas as dispensações de análogos de insulina realizadas entre os anos de 2000 e 2009 tivessem sido de insulina humana, o SNS daquele país teria economizado £625.000.000. Beran *et al.* (2012) compararam os custos entre tratamentos com análogos de insulina e NPH em pacientes com DM1, no Quirguistão, e observaram que o custo com aquele tratamento foi 8,5 vezes mais caro que o tratamento convencional. De acordo com os autores o custo com análogos foi US\$ 700.000 superior ao custo com fornecimento exclusivo de insulina humana (valor suficiente para prover cuidados a 5.000 indivíduos). Segundo WHO (2011), a análise ampla e abrangente de estudos de custo efetividade indicam que insulinas análogas parecem não ser custo efetivas quando comparadas ao tratamento tradicional.

O Ministério da Saúde, por meio da consultoria jurídica da Advocacia Geral de União emitiu, em 2012, uma nota técnica declarando que os dados disponíveis sobre benefícios dos análogos eram muito discretos e que havia necessidade de estudos melhor delineados, que avaliassem a segurança e, principalmente, os efeitos mitogênicos das insulinas análogas. (BRASIL, 2012).

Em 2014, a Conitec recomendou a não incorporação das insulinas no sistema de saúde brasileiro, o que culminou com a publicação das Portarias MS-SCTIE 30 e 31 de 04 de setembro de 2014, em que o Ministério da Saúde deliberou sobre a não incorporação dos análogos no âmbito do SUS. O Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias de Saúde já havia concluído que as evidências disponíveis não são suficientes para sustentar o investimento necessário à disponibilização dos análogos de insulina glargina e detemir no elenco financiado pelo SUS. (BRATS, 2010; BRASIL, 2014a, 2014b).

Segundo WHO (2011), não existem vantagens estatisticamente significativas dos análogos de insulina glargina no controle glicêmico. No que se refere à ocorrência de episódios de

hipoglicemia, insulinas análogas parecem ter vantagens estatisticamente significativas em comparação com as insulinas humanas normais, mas estas vantagens não são consistentes em todos os tipos de insulina (de ação prolongada ou rápida) ou tipos de diabetes, e a importância clínica destas diferenças não é clara. No Canadá, um dos países que apresenta um sistema público de saúde semelhante ao do Brasil, foi analisada a possibilidade de incorporação do análogo de insulina glargina e o financiamento público desse medicamento foi rejeitado, devido à baixa quantidade de evidências de eficácia, tendo como base desfechos clínicos. O Instituto Alemão para a Qualidade e Eficiência em Saúde afirmou que não existem estudos suficientes que investiguem os efeitos em longo prazo do uso de análogos de insulina e que análogos de insulina de ação rápida e longa não têm superioridade comprovada frente à insulina humana para o tratamento de DM1 e DM2. (CEDAC, 2006; IQWIG, 2010).

Tendo em vista o alto valor do análogo de insulina glargina no Brasil e considerando a efetividade clínica encontrada para o medicamento, quando comparada ao tratamento convencional, uma opção plausível seria repensar a estratégia de fornecimento do medicamento nos estados brasileiros que disponibilizam-no gratuitamente aos pacientes. A condução de estudos avaliando incremento na qualidade de vida do paciente poderia ser útil nessa tomada de decisões. Além disso, a disponibilidade dos medicamentos em apenas alguns estados gera desigualdades, entre pacientes com o mesmo quadro clínico, o que não está em conformidade com os princípios do SUS (SCHAAN; SCHEFFEL, 2015).

Uma alternativa seria a restrição da dispensação do análogo de insulina glargina a determinados grupos de pacientes. Essa é uma estratégia adotada por alguns países, como por exemplo, no Reino Unido, onde o análogo de insulina glargina é uma opção de tratamento para pacientes portadores de DM1 ou DM2 que requeiram assistência ao administrar injeções de insulina, ou que tenham um estilo de vida que é significativamente restringido por hipoglicemias sintomáticas recorrentes ou que necessitem usar insulina basal com injeções duas vezes por dia em combinação com antidiabéticos orais (NICE, 2002).

A Agência Canadense para Drogas e Tecnologias em Saúde recomenda que a insulina NPH deva ser usada como uma terapia de primeira linha em ambos os tipos de diabetes (DM1 e DM2) e que os análogos de insulina de longa duração de ação só devem ser utilizados no caso de episódios significativos de hipoglicemia (CEDAC, 2006). A agência de Saúde da Malásia recomenda que os análogos de insulina sejam disponibilizados para o tratamento de todos os

portadores de DM1 e para os com DM2 que apresentem hipoglicemia recorrente. A Agência de Gestão Farmacêutica (PHARMAC) na Nova Zelândia aprovou o análogo de insulina glargina como terapia de segunda linha e só recomenda o seu uso em pacientes alérgicos à insulina convencional ou que não conseguiram controlar a doença com insulina tradicional. A ADA recomenda a utilização de análogos de insulina em pacientes com DM1 que sofrem com alta frequência de episódios de hipoglicemia. (MAHTAS, 2012)

O posicionamento da SBD sobre a utilização dos análogos de longa duração é a utilização em pacientes com condições clínicas especiais, indicando-os para pacientes com DM1 e DM2 em fases mais avançadas, insulinopênicas que apresentem oscilações importantes de suas glicemias diárias e para pacientes que apresentem episódios de hipoglicemia noturna. (SBD, 2011).

A agência de saúde da Malásia ressalta a grande disparidade de preços dos análogos entre países e regiões do mundo e a necessidade de negociação nos preços dos medicamentos. (MAHTAS, 2012). Caires de Souza *et al.* (2014) recomendam que os fabricantes do análogo de insulina glargina apresentem aos gestores do SUS justificativas para o maior custo deste fármaco, incluindo novos elementos de prova, como bem como avaliações mais precisas da sua relação custo-efetividade e efeitos de Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (QALY), em comparação à insulina NPH. Como alternativa, sugerem solicitação na redução do preço do análogo junto aos produtores/ distribuidores e, caso tal redução não seja alcançada, retirar o análogo de insulina glargina da lista de medicamentos fornecidos pelo estado de Minas Gerais.

SIEBENHOFER-KROITZSCH, A.; HORVATH, K. e PLANK, J. (2009) sugerem que os recursos sejam direcionados à estruturação de programas educacionais para melhorar os resultados dos tratamentos de pacientes com diabetes, até que estudos de longo prazo com maior qualidade demonstrem consistentemente os benefícios de análogos de insulina. Segundo Mendes *et al.* (2009), os cuidados de saúde prestados por uma equipe multiprofissional estão associados à melhora do controle glicêmico em pacientes com DM1 ou MD2 (tratados com insulina). Tal melhora pode estar relacionada ao maior acesso a outros prestadores de cuidados de saúde, como enfermeiros educadores ou nutricionistas e maior foco na gestão de glicemia. (ZGIBOR *et al.*, 2000; ROBLIN D.W., NTEKOP, E., BECKER, E.R., 2007).

De acordo com a SBD (2015) a educação em diabetes maximiza a efetividade do tratamento convencional e facilita o manejo de novas tecnologias, tornando os resultados mais efetivos. O acompanhamento deve ser realizado por intermédio de equipe multiprofissional preparada e trabalhando de forma interdisciplinar, garantindo interação, atenção e envolvimento das pessoas com diabetes e de seus cuidadores, em todas as etapas. Além disso, deve-se levar em consideração que o conhecimento sobre o controle glicêmico é de grande relevância para o planejamento de programas de saúde, visando melhor controle de diabetes. A ADA (2015) recomenda, a pacientes que não conseguem alcançar um bom controle da doença, estratégias culturalmente adequadas que podem incluir autogestão, acompanhamento por equipe especializada, início ou aumento na frequência de automonitoramento de glicemia capilar, ou mesmo encaminhamento para um profissional de saúde mental ou médico com especialização em diabetes.

Embora a educação seja necessária para atingir as metas em curto prazo, não é suficiente para sustentar o autocuidado com o diabetes ao longo da vida do indivíduo. Norris, S. L., Engelgau, M. M., Venkat Narayan, K. M.. (2002) observaram que após três meses de intervenção, a melhora inicial do controle metabólico e a mudança de comportamento em relação à doença poucas vezes se mantêm. Portanto, é necessário que seja planejado o reforço contínuo das metas e dos objetivos do paciente por parte de toda a equipe de saúde envolvida na educação em diabetes.

## 7.7 LIMITAÇÕES

O formato do relatório a ser preenchido para compor o processo de solicitação do análogo limitou a análise de redução de crises de hipoglicemia. Também não foi possível avaliar alguns fatores que sabidamente estão associados à efetividade do tratamento, como o local de aplicação do medicamento, programas educacionais envolvidos, acompanhamento por equipes multiprofissionais e especializadas, acompanhamento nutricional, entre outros. Acredita-se que as informações relacionadas a presença de comorbidades tenham sido subnotificadas, uma vez que o campo referente à informação não era de preenchimento imprescindível para o deferimento do processo. A utilização de dados secundários também limita a conferência e acesso a algumas informações, visto a presença de vários campos sem preenchimento nos documentos que compunham o processo administrativo, podendo gerar vieses de informação.

## 8 CONCLUSÃO

Por meio dos dados de redução na HbA1c e controle glicêmico dos pacientes, foi possível concluir que o análogo de insulina glargina possui baixa efetividade clínica. A avaliação dos grupos de pacientes beneficiados e não beneficiados permitiu concluir que não existe associação entre uso da glargina e características do paciente ou do tratamento. O baixo número de pacientes que atenderam ao PCDT fornece a dimensão das reais vantagens da utilização do análogo.

Diante da baixa efetividade clínica e do alto custo do medicamento, conclui-se que a política adotada atualmente acerca da disponibilização do análogo de insulina glargina no estado de Minas Gerais, e nos demais Estados brasileiros em que o análogo é fornecido, deveria ser reavaliada. O desinvestimento e/ou renegociação de preços deveria ser embasada nos resultados de efetividade clínica associados a outros critérios, como avaliação de custo-efetividade, segurança e qualidade de vida do paciente, permitindo assim, a realocação dos recursos de forma racional.

O presente estudo permitiu avaliar, num cenário de mundo real, a efetividade do análogo de insulina glargina, demonstrando os reais benefícios propiciados pela terapia na prática cotidiana dos pacientes com DM1 em Minas Gerais. Apesar da redução estatisticamente significativa nos valores de Hb1Ac aos 18 meses de tratamento com o análogo, a redução média de HbA1c foi bastante discreta, apenas 0,12%, além disso apenas quatro pacientes (2,5%) obtiveram o controle com o análogo de insulina aos 6 meses de tratamento e mantiveram esse controle ao longo do estudo.

A avaliação dos grupos de pacientes beneficiados e não beneficiados permitiu concluir que não existe associação entre uso da glargina e características do paciente ou do tratamento.

O baixo número de pacientes que atenderam ao PCDT fornece a dimensão das reais vantagens da utilização do análogo, em termos de redução na hemoglobina glicada, uma vez que a porcentagem de redução requerida pelo protocolo é regressiva e, mesmo assim, apenas 24% dos pacientes alcançaram a meta estabelecida aos 18 meses de avaliação. Sendo assim, deveria haver um maior rigor por parte dos pareceristas na avaliação dos processos, visto o alto custo do tratamento para o SUS. A alteração do modelo do relatório a ser preenchido para

solicitação do análogo, incluindo campos para avaliação de redução nas crises de hipoglicemia, bem como a descrição do tipo de hipoglicemia, poderia ser um auxiliador no processo de decisão sobre o deferimento/ indeferimento do processo.

Os estudos de efetividade clínica são inovadores na pesquisa clínica e fornecem resultados com alta validade externa que poderão ser utilizados por gestores do SUS na tomada de decisão, garantindo à população as terapias e as intervenções mais apropriada às suas características e necessidades. Diante da baixa efetividade clínica e do alto custo do medicamento, conclui-se que a política adotada atualmente acerca da disponibilização do análogo de insulina glargina no estado de Minas Gerais, e nos demais Estados brasileiros em que o análogo é fornecido, deveria ser reavaliada. O desinvestimento e/ou renegociação de preços deveria ser embasada nos resultados de efetividade clínica associados a outros critérios, como avaliação de custo-efetividade, segurança e qualidade de vida do paciente, permitindo assim, a realocação dos recursos de forma racional.

## **9 SUGESTÃO DE TRABALHOS FUTUROS**

Devido às limitações listadas anteriormente e considerando os benefícios obtidos apenas para a minoria dos pacientes em tratamento com análogo de insulina glargina, bem como o custo mensal do tratamento, sugere-se um estudo aprofundado sobre o incremento na qualidade de vida dos pacientes, avaliação das comorbidades, custo benefício e impacto sobre a redução de frequência nas crises de hipoglicemia quando em tratamento do análogo, para que as reais vantagens obtidas na utilização do medicamento possam ser conhecidas.

## REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITÁRIA (ANVISA). Consulta de Produto - Medicamentos. Banco de dados. Disponível em: <[http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta\\_Produto/rconsulta\\_produto\\_detalhe.asp](http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/rconsulta_produto_detalhe.asp)>. Acesso em: 14 abr. 2014.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION - ADA, EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES - ADAG, INTERNATIONAL FEDERATION OF CLINICAL CHEMISTRY AND LABORATORY MEDICINE - IFCC, AND THE INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION ó IDF. Standardization of the hemoglobina A1C measurement. **Diabetes Care**. Alexandria, v. 30, n. 9, p. 2399-2400, 2007. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/content/30/9/2399.full>>. Acesso em: 19 maio 2014.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION - ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 34, Suppl. 1, p. S11661, 2011. Disponível em: <[http://care.diabetesjournals.org/content/34/Supplement\\_1/S11.full.pdf](http://care.diabetesjournals.org/content/34/Supplement_1/S11.full.pdf)>. Acesso em: 15 abr. 2014.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION - ADA. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012. **Diabetes Care**, Alexandria, 6 Mar. 2013. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/citmgr?gca=diacare%3B36%2F4%2F1033>>. Acesso em 14 abr. 2014.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION - ADA. Standards of Medical Care in Diabetesô 2014. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 37, Suppl. 1, p. S14680, 2014. Disponível em: <[http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement\\_1/S14.full](http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S14.full)>. Acesso em: 18 maio 2014.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION - ADA. Standards of Medical Care in Diabetesô 2015. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 38, Suppl. 1, p. S01698, 2015. Disponível em: <[http://care.diabetesjournals.org/content/38/Supplement\\_1](http://care.diabetesjournals.org/content/38/Supplement_1)>. Acesso em: 12 jun. 2015.

ANNEMANS, L., ARISTIDES, M., KUBIN, M. Real-Life Data: A Growing Need. **The Official News & Technical Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research**, Nova Jersey, 2007. Disponível em:<<https://www.ispor.org/News/articles/Oct07/RLD.asp>>. Acesso em: 04 jul. 2015.

ASSOCIATION OF THE BRITISH PHARMACEUTICAL INDUSTRY ó ABPI. **Guidance Demonstrating Value with Real World Data: A practical guide**. London: ABPI , 2011. Disponível em: < [file:///C:/Users/User/Downloads/2011-06-13%20ABPI%20guidance%20-%20Demonstrating%20value%20with%20real%20world%20data%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/2011-06-13%20ABPI%20guidance%20-%20Demonstrating%20value%20with%20real%20world%20data%20(1).pdf)>. Acesso em: 04 jul. 2015.

BAHIA, L.R. *et al.* The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian Public Health System. **Value in Health**. Philadelphia, v. 14, p. S137-40, 2011. Disponível em: <<http://www.ispor.org/consortiums/LatinAmerica/documents/ViH/TheCostofType2DiabetesMellitus.pdf>>. Acesso em: 15 abr.2014.

BANGSTAD, H. L. *et al.* Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. **Pediatric Diabetes**. Pittsburgh, v. 10 (Suppl. 12), 2009. Disponível em:<[http://www.ispad.org/sites/default/files/resources/files/ispad\\_guide\\_lines\\_2009\\_-\\_insulin\\_treatment.pdf](http://www.ispad.org/sites/default/files/resources/files/ispad_guide_lines_2009_-_insulin_treatment.pdf)>. Acesso em: 20 maio 2014.

BARCELÓ, A. C. *et al.* The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, 81(1), 2003. Disponível em: <<http://www.who.int/bulletin/Barcelo0103.pdf>>. Acesso em: 29 mar.2014

BANCO DE PREÇO EM SAÚDE (BPS). Banco de dados. Disponível em: <<http://aplicacao.saude.gov.br/bps/visao/consultaPublica/index.jsf>>. Acesso em: 18 jul.2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Diabetes Mellitus**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diabetes\\_mellitus.PDF](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diabetes_mellitus.PDF)>. Acesso em: 25 mar. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus. Cadernos de Atenção Básica, n. 36**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013a. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategias\\_cuidado\\_pessoa\\_diabetes\\_mellitus\\_cab\\_36.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategias_cuidado_pessoa_diabetes_mellitus_cab_36.pdf)>. Acesso em: 30 mar. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Insulinas análogas para Diabetes Mellitus tipo I**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013b Disponível em: <<http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/fevereiro/28/Relatorio-Insulinas-anologas-diabetes-tipo-I-CP-114.pdf>>. Acesso em: 18 maio 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Vigilância em Saúde. **Relatório de Situação. Minas Gerais, 5 ed.** Brasília: Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sistema\\_nacional\\_vigilancia\\_saude\\_mg\\_5ed.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sistema_nacional_vigilancia_saude_mg_5ed.pdf)>. Acesso em 19 abr.2014

BRASIL. Ministério da Saúde. Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União. **Nota Técnica Nº 26/ 2012**. Brasília, maio 2012. Disponível em: < <http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/setembro/10/Insulina-glargina--atualizada-em-15-10-2013-.pdf>>. Acesso em: 08 jun. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.555: Dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Poder Executivo, Brasília, DF, 30 jul. 2013c. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1555\\_30\\_07\\_2013.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1555_30_07_2013.html)>. Acesso em: 17 jul. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 30: Torna pública a decisão de não incorporar as insulinas análogas para diabetes mellitus tipo II no âmbito do Sistema Único de Saúde ó SUS. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Poder Executivo, Brasília, DF, 30 set. 2014a. Disponível em: < [ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpsessp/bibliote/informe\\_eletronico/2014/iels.set.14/Iels169/U\\_PT-MS-SCTIE-30\\_040914.pdf](ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpsessp/bibliote/informe_eletronico/2014/iels.set.14/Iels169/U_PT-MS-SCTIE-30_040914.pdf)>. Acesso em: 10 jan. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 31: Torna pública a decisão de não incorporar as insulinas análogas para diabetes mellitus tipo I no âmbito do Sistema Único de Saúde ó SUS. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Poder Executivo, Brasília, DF, 30 set. 2014b. Disponível em: < [ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpsessp/bibliote/informe\\_eletronico/2014/iels.set.14/Iels169/U\\_PT-MS-SCTIE-31\\_040914.pdf](ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpsessp/bibliote/informe_eletronico/2014/iels.set.14/Iels169/U_PT-MS-SCTIE-31_040914.pdf)>. Acesso em: 10 jan. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica: inovação para a garantia do acesso a medicamentos no SUS**. Brasília : Ministério da Saúde, 2014c. Disponível em:< <http://u.saude.gov.br/images/pdf/2015/janeiro/06/Livro-2-completo-para-site-com-ISBN.pdf>>. Acesso em: 19/07/2015

BRASIL. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica**. 2. ed. ó Brasília: Ministério da Saúde, 2014d. Disponível em: < [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_diretriz\\_avaliacao\\_economica.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf)>. Acesso em: 18 jul. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Insulinas análogas para Diabetes Mellitus tipo I. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS ó CONITEC ó 114**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014e. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2014/Insulinas-tipoI-FINAL.pdf>>. Acesso em: 10 dez. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Vigilância em Saúde. **Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas preço fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG), Atualizada em 14/04/2015**, 2015. Disponível em: < [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/76b4f6804803ae11b485b5bdc15bfe28/LISTA\\_CONFORMIDADE\\_GOV\\_2015-04-14.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/76b4f6804803ae11b485b5bdc15bfe28/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2015-04-14.pdf?MOD=AJPERES)> Acesso em 15 de abril de 2015.

CAIRES DE SOUZA, A. L. *et al.* Insulin glargine in a Brazilian state: should the government disinvest? An assessment based on a systematic review. **Appl Health Econ Health Pol**, Suíça, v.12, n.1, p. 19632, jan. 2014.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CEDAC). Canadian Expert Drug Advisory Committee. **CEDAC Final Recommendation on Reconsideration and Reason for Recommendation Insulin Glargine**. Resubmission, 2006. Disponível em: [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Lantus\\_Oct25-06.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Lantus_Oct25-06.pdf). Acesso em: 15 abr. de 2014.

CAMARGO, J. L.; GROSS, J.L.. Glico-hemoglobina (HbA1c): aspectos clínicos e analíticos. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 48, n. 4, ago. 2004. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302004000400005&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302004000400005&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em: 09 jun. de 2015.

CERIELLO, A. *et al.* Oscillating Glucose Is More Deleterious to Endothelial Function and Oxidative Stress Than Mean Glucose in Normal and Type 2 Diabetic Patients. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 57, maio 2008. Disponível em: < <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/57/5/1349.full> >. Acesso em: 15 jun. 2015.

COLINO, E. *et al.* Therapy with insulin glargine (Lantus1) in toddlers, children and adolescents with type 1 diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice**, Belgium, 70, p 1- 7, 2005. 70, p 1- 7. Disponível em: < [http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(05\)00041-0/abstract](http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(05)00041-0/abstract)>. Acesso em: 21 abr. 2015.

DANNE, T. *et al.* A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, v.26. n.8, ago. 2003. Disponível em: < <http://care.diabetesjournals.org/content/26/8/2359.full.pdf>>. Acesso em: 10 jun. 2015.

DATASUS. Indicadores e Dados Básicos. Brasil. 2012. IDB-2012. Indicadores de Mortalidade. Disponível em: < <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?idb2012/c12.def>> Acesso em: 31 mar.2014.

DCCT - Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. **N Engl J Med**, Boston, v. 329, n.14, 1993. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM.199309303291401>>. Acesso em: 10 jun 2015.

DIXON B, *et al.* Use of insulin glargine in children under age 6 with type 1 diabetes. **Pediatric Diabetes**, Reino Unido, v.6 n. 3. Ago. 2005. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-543X.2005.00115.x/pdf>>. Acesso em: 15 abr. 2015.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) ó **Tresiba**. **European public assessment reports (EPAR)**, 2012. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002498/WC500139010.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002498/WC500139010.pdf)>. Acesso em: 15 abr. 2014.

EYZAGUIRRE, F.C; CODNER, E. Análogos de insulina: en búsqueda del reemplazo fisiológico. **Rev Méd Chile**, Santiago, v. , 2006. Disponível em: <[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872006000200016&lng=es&nrm=isso](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872006000200016&lng=es&nrm=isso)>. Acesso em: 20 maio 2014.

FAIRBROTHER, G. *et al.* **Improving Quality and Efficiency in Health Care through Comparative Effectiveness Analyses: An International Perspective**. AcademyHealth: Washington DC, 2014. Disponível em: <<http://www.academyhealth.org/files/publications/2014CERImprovingQuality.pdf>>. Acesso em 04 jul. 2015.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATIONS (FDA). FDA drugs approved drug products. Disponível em: <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>>. Acesso em: 14 abr. 2014.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATIONS (FDA). Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. **FDA Briefing Document**. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM327015.pdf>>. Acesso em: 14 abr. 2014.

HAMANN, A. *et al.* A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, v.36, n.6, 2003. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/content/26/6/1738.full.pdf>>. Acesso em: 12 jun. 2015.

HATHOUT, E. *et al.* Effect of Therapy with Insulin Glargine (Lantus®) on Glycemic Control in Toddlers, Children, and Adolescents with Diabetes. **Diabetes Technology & Therapeutics**,

USA, v.5, n.5, jul. 2003. Disponível em: <<http://online.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/152091503322527003>>. Acesso em: 22 abr. 2015.

HERMAN, W.H., *et al.* Diabetes Prevention Program Research Group. Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 30, 2007. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/content/30/10/2453.full?sid=44430ef6-b429-4ce6-8c26-260989d6fba0>>. Acesso em 11/06/2015.

HERWIG, J.; SCHÖLL-SCHILLING, G.; BÖHLES, H. Glycaemic Control and hypoglycaemia in Children, Adolescents and Young Adults with Unstable Type 1 Diabetes Mellitus Treated with Insulin glargine or Intermediate-acting Insulin. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism**. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17550216>>. Acesso em: 22 abr. 2015

HIGGINS P.J., GARLICK, R. L., BUNN, F. Glycosylated Hemoglobin in Human and Animal Red Cells: Role of Glucose Permeability. **Diabetes Care**, Alexandria, vol. 31 n9, 1982. Disponível em: <<http://diabetes.diabetesjournals.org/content/31/9/743.long>>. Acesso em: 08/06/2015.

HOLDEN E. S., POOLE C D, MORGAN C LI, CURRIE G J. Evaluation of the incremental cost to the National Health Service of prescribing analogue insulin. **BMJ Open**, Londres, v.1, n.1, 2011. Disponível em:< <http://bmjopen.bmj.com/content/1/2/e000258>>. Acesso em: 12 jun. 2015.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA ó IBGE. **Pesquisa nacional de saúde: 2013. Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas: Brasil, grandes regiões e unidades da federação**. Rio de Janeiro: IBGE, 2014. Disponível em: <<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv91110.pdf>>.. Acesso em: 19 jul. 2015.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION ó IDF. **IDF Diabetes Atlas**. 6 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. Disponível em: <[http://www.idf.org/sites/default/files/EN\\_6E\\_Atlas\\_Full\\_0.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf)>. Acesso em: 13 mar. 2014.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION ó IDF. **IDF Diabetes Atlas**. 6 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, update 2014. Disponível em: <[http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014\\_EN.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_EN.pdf)>. Acesso em: 18 jul. 2015.

INZUCCHI, S. E; SHERWIN, R. S. Diabetes Mellitus tipo 1 In: GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil Medicina**. 23. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. p.1988-2013.

JOHANSEN, O. *et al.* Changing basal insulin from NPH to detemir or glargine in patients with type 1 diabetes and a history of severe hypoglycemia. **Vascular Health and Risk Management**, Reino Unido, v.5, abr. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2672457/>>. Acesso em: 23 abr. 2015.

KIRK, J.K., *et al.* Disparities in HbA1c levels between African-American and non-Hispanic white adults with diabetes: a meta-analysis. **Diabetes Care**, Alexandria, v.29 n.9, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3557948/>>. Acesso em: 10 jun. 2015.

KURTZHALS, P. Pharmacology of Insulin Detemir. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, Estados Unidos da América, v. 36, 2007. Disponível em: <[http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889-8529\(07\)80004-1](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889-8529(07)80004-1)>. Acesso em: 14 abr. 2014.

MAIA, F.R. *et al.* Substituição da insulina NPH por insulina glargina em uma coorte de pacientes diabéticos: estudo observacional. **Arq Bras EndocrinolMetab**, São Paulo, v.51, n. 3, 2007. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302007000300010&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302007000300010&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 21 maio 2015.

MENDES A B V; FITTIPALDI, J A S, NEVES R C S; ET AL. Prevalence and correlates of inadequate glycaemic control: results from a nationwide survey in 6,671 adults with diabetes in Brazil. **Acta Diabetol**, Alemanha, v.47, n. 2, jun. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2859160/>>. Acesso em: 09 jun. 2015.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Deliberação CIB-SUS/MG nº 1.610, de 16 de Outubro de 2013 - Aprova o financiamento do Componente Básico do Bloco da Assistência Farmacêutica (CBAF) composto por medicamentos e insumos a serem utilizados na atenção primária em saúde. Diário da **Imprensa Oficial de Minas Gerais**. Poder Executivo, Belo Horizonte, 16 out. 2013, p.24. Disponível em: <<http://jornal.iof.mg.gov.br/xmlui/handle/123456789/105471>>. Acesso em: 18 jul. 2015.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Resolução SES-MG Nº 2359 de 17 de junho de 2010 - Dispõe sobre o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a utilização de análogo Glargina em portadores de Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1). **Diário da Imprensa Oficial de Minas Gerais**. Poder Executivo, Belo Horizonte, 17 jun. 2010. Disponível em: [http://200.198.43.10:8080/ses/atos\\_normativos/resolucoes/2010/resolucao\\_2359.pdf](http://200.198.43.10:8080/ses/atos_normativos/resolucoes/2010/resolucao_2359.pdf). Acesso em: 13 mar. 2014.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Deliberação CIB-SUS/MG nº 256, de 11 de abril de 2006 - Aprova os critérios e normas para a Assistência Farmacêutica aos portadores de Diabetes. **Diário da Imprensa Oficial de Minas Gerais**. Poder Executivo,

Belo Horizonte, 11 abr. 2006. Disponível em: < [http://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/del\\_256.pdf](http://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/del_256.pdf)>. Acesso em: 10 maio 2015.

MONAMI, M., MARCHIONNI, N., MANNUCCI, E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes. A meta-analysis. **Diabetes Res Clin Pract**, Irlanda, maio 2008. Disponível em: < [http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(08\)00185-X/pdf](http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(08)00185-X/pdf)>. Acesso em: 14 abr. 2015.

MORRISH, N.J. *et al.* Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. **Diabetologia**, Alemanha, v.44, set. 2001. Disponível em:< [http://www.researchgate.net/publication/11762754\\_Mortality\\_and\\_causes\\_of\\_death\\_in\\_the\\_WHO\\_Multinational\\_Study\\_of\\_Vascular\\_Disease\\_in\\_Diabetes](http://www.researchgate.net/publication/11762754_Mortality_and_causes_of_death_in_the_WHO_Multinational_Study_of_Vascular_Disease_in_Diabetes)>. Acesso em: 18 jul. 2015.

MULLINS, P. *et al.* Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven phase III and IV studies of insulin glargine compared with Neutral Protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. **Clinical Therapeutics, Estados Unidos da América**, v. 29, ago. 2007. Disponível em: [http://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(07\)00255-X/pdf](http://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(07)00255-X/pdf). Acesso em: 21 jul. 2015.

NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE. **Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes insulin glargine**. NICE: Londres, 2002 . Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta53/resources/guidanceguidance-on-the-use-of-longacting-insulin-analogues-for-the-treatment-of-diabetes-insulin-glargine-pdf>>. Acesso em: 14 jun.2015.

PAIVARINTA, M; TAPANAINEN, P.; VEIJOLA, R. Basal insulin switch from NPH to glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. **Pediatric Diabetes**, Dinamarca, v.9, jun. 2008. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5448.2007.00341.x/abstract>>. Acesso em: 22 abr. 2015.

PONTIROLI A. E., MIELE L., MORABITO A. Increase of body weight during the first year of intensive insulin treatment in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. **Diabetes, obesity and metabolismo**, Inglaterra, v. 13, nov. 2011. Disponível em:< <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1463-1326.2011.01433.x/pdf>>. Acesso em: 17 jun. 2015.

PORTAL DA TRANSPARÊNCIA DO ESTADO DE MINAS GERAIS. Belo Horizonte: Despesas do Estado; c2014. Disponível em: [http://www.transparencia.mg.gov.br/estado/despesa?u=cHVibGljYWVvcj5waHA\\_ZGF0YT1ZV05oYjN4d2NtOTRhVzF2ZkhSbGJXRjhOSHhqYjJScFoyOThOREV3TkRjNU1UUXpNREl6TURFeU1ERXpNRGswTIRjNE1EQXdNVEEwZkhSbGJYQnZjbUZzYVdSaFpHVjhRVTWUVV4OGRXN](http://www.transparencia.mg.gov.br/estado/despesa?u=cHVibGljYWVvcj5waHA_ZGF0YT1ZV05oYjN4d2NtOTRhVzF2ZkhSbGJXRjhOSHhqYjJScFoyOThOREV3TkRjNU1UUXpNREl6TURFeU1ERXpNRGswTIRjNE1EQXdNVEEwZkhSbGJYQnZjbUZzYVdSaFpHVjhRVTWUVV4OGRXN)

XBaR0ZrWlh3eGZHRnViM3d5TURFMGZHNXBkbVZzZkRoOGRHVnNZWHg4Y0dGcG ZEUXhNRFF5T1RFME16QXINekF4TWc9PQ%2C%2C. Acesso em: 15 abr. 2015.

POWERS A.C., D'ALESSIO, D. Pâncreas endócrino e farmacoterapia do diabetes melito e da hipoglicemia. In: BRUNTON, L. L., CHABNER, B. A., KNOLLMANN, B. C. **Goodman e Gilman as bases farmacológicas da terapêutica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda., 2012 cap. 43, p. 1237 ó 1273.

REDE BRASILEIRA DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE ó REBRATS. Insulina glargina e insulina detemir no controle da diabetes mellitus tipo 1. **Boletim brasileiro de avaliação de tecnologia de saúde óBrats**, Brasília, v.13, dez. 2010. Disponível em: < <http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/Brats13.pdf> >. Acesso em: 10 abr. 2014.

ROCHE, N. *et al.* Quality Standards for Real-World Research. Focus on Observational Database Studies of Comparative Effectiveness. **Annals of the American Thoracic Society**, Estados Unidos da América, v.11, 2013. Disponível em: <[http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1513/AnnalsATS.201309-300RM?url\\_ver=Z39.88-003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed#.VaxGovIviko](http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1513/AnnalsATS.201309-300RM?url_ver=Z39.88-003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed#.VaxGovIviko)>. Acesso em: 04 jul. 2015.

ROBLIN, D.W., NTEKOP, E., BECKER, E.R. Improved intermediate clinical outcomes from participation in a diabetes health education program. **J Ambul Care Manage**, Estados Unidos da América, v.30, jan.ómar. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17170639>>. Acesso em 15 de junho de 2015.

ROLLIN, G. *et al.* Utilização da insulina glargina em crianças menores de oito anos de idade. **Arq Bras EndocrinolMetab**, São Paulo, v.53, n. 6, 2009. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302009000600005&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302009000600005&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 21 maio 2015.

ROSA, R. S. *et al.* Internações por Diabetes Mellitus como diagnóstico principal na Rede Pública do Brasil, 1999-2001. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 10, n. 4, dez. 2007. Disponível em:<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-790X2007000400004&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2007000400004&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 26 maio 2014.

SALEMYR, J., BANG, P., O' RTQVIST, E. Lower HbA1c after 1 year, in children with type 1 diabetes treated with insulin glargine vs. NPH insulin from diagnosis: a retrospective study. **Pediatric Diabetes**, Dinamarca, v. 12, n.5, 2011. Disponível em:<[http://www.readcube.com/articles/10.1111%2Fj.1399-448.2010.00723.x?r3\\_referer=wol&tracking\\_action=preview\\_click&show\\_checkout=1&purchase\\_referrer=onlinelibrary.wiley.com&purchase\\_site\\_license](http://www.readcube.com/articles/10.1111%2Fj.1399-448.2010.00723.x?r3_referer=wol&tracking_action=preview_click&show_checkout=1&purchase_referrer=onlinelibrary.wiley.com&purchase_site_license)>. Acesso em: 24 abr. 2015

SANCHES, A. C. C., *et al.* Revisiting the efficacy of long-acting insulin analogues on adults type 1 diabetes using mixed-treatment comparisons. **Diabetes research and clinical practice**, Irlanda, v.94 dez. 2011. Disponível em: < [http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(11\)00489-X/abstract](http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(11)00489-X/abstract)>. Acesso em: 21 abr.2014

SARTORELLI, D. S.; FRANCO, L. J. Tendências do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, supl. 1, 2003. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2003000700004&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2003000700004&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 26 abr. 2014.

SCHAAN, B. D.; SCHEFFEL, R. S. Modern insulins, old paradigms and pragmatism: choosing wisely when deciding how to treat type 1 diabetes. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, Reino Unido, v.7, abr. 2015. Disponível em:< <http://www.dmsjournal.com/content/7/1/35>>. Acesso em: 13 jun. 2015.

SCHREIBER S, RUSSMANN A. Long-term efficacy of insulin glargine therapy with an educational programme in type 1 diabetes patients in clinical practice. **Current Medical Research and Opinion**, Londres, v. 23, N.12, 2007. Disponível em: < <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.1185/030079907X242827> >Acesso em: 18 abr. 2015.

SIEBENHOFER-KROITZSCH, A.; HORVATH, K.; PLANK, J. Insulin analogues: too much noise about small benefits. **CMAJ**, Canadá, v. 180, n. 4, fev., 2009. Disponível em: <http://www.cmaj.ca/content/180/4/369.full>. Acesso em 15 de junho de 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES - SBD. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014**. AC. Farmacêutica: São Paulo, 2014. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/images/pdf/diretrizes-sbd.pdf>>. Acesso em: 05 maio 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES - SBD. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015**. AC. Farmacêutica: São Paulo, 2015. Disponível em: < <http://www.diabetes.org.br/images/2015/area-restrita/diretrizes-sbd-2015.pdf>>. Acesso em: 10 abr. 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES.- SBD. **Diagnóstico e Tratamento do Diabetes Tipo 1. Atualização 2012. Posicionamento Oficial SBD nº01/2011**, São Paulo, 2012. Disponível em: < <http://www.diabetes.org.br/images/pdf/posicionamento-diagnostico-tratamento-dm1-final.pdf>>. Acesso em: 25 abr.2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES.- SBD. **Revisão sobre análogos de insulina: Indicações e recomendações para a disponibilização pelos serviços públicos de saúde Posicionamento Oficial SBD nº 01/2011**, São Paulo, 2011. Disponível em: < <http://www.diabetes.org.br/images/pdf/posicionamento-sbd.pdf>>. Acesso em: 19 abr.2014.

TANAKA, H.; ITOH, H. Management of Diabetes Mellitus with Insulin Lispro. **Clinical Medicine Insights: Therapeutics**, Nova Zelândia, v.2011:3, 2011. Disponível em: < <http://www.la-press.com/management-of-diabetes-mellitus-with-insulin-lispro-article-a2722>>.

Acesso em: 20 maio 2014.

UNITED STATES. Department of Health and Human Services. **Federal Coordinating Council for Comparative Effectiveness Research Report to the President and the Congress**. Department of Health and Human Services, Washington, DC, 2009. Disponível em: < [http://www.tuftsctsi.org/~media/Files/CTSI/Library%20Files/FCC%20for%20CER%20Rpt%20to%20Pres%20and%20Congress\\_063009.ashx](http://www.tuftsctsi.org/~media/Files/CTSI/Library%20Files/FCC%20for%20CER%20Rpt%20to%20Pres%20and%20Congress_063009.ashx)>. Acesso em: 04 jul.2015.

YAMAMOTO-HONDA R. *et al.* Use of Insulin Glargine in Japanese Patients with Type 1 Diabetes. **Internal Medicine**, Japão, v.46, jul. 2007. Disponível em: <[https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/46/13/46\\_13\\_937/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/46/13/46_13_937/_pdf)>. Acesso em: 25 abr. 2015.

WAUGH, N. *et al.* Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. **Health Technol Assess**, Inglaterra, v. 14 n. 36, 2010. Disponível em:<[http://wrap.warwick.ac.uk/44115/2/WRAP\\_Waugh\\_Newer\\_](http://wrap.warwick.ac.uk/44115/2/WRAP_Waugh_Newer_)>. Acesso em 15 set 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Department of Noncommunicable disease surveillance. **Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation**, Geneva, 1999. Disponível em: <<http://www.who.int/diabetes/currentpublications/en/>>. Acesso em: 13 mar. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Adherence to long-term therapies: evidence for action**. Geneva, 2003. Disponível em: < <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>>. Acesso em: 25 jun. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Media Centre **Fact sheet N°312**. Geneva, 2013. Disponível em: < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>>. Acesso em: 05 abr.2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Media Centre **Fact sheet N°312**. Geneva, update, 2015. Disponível em: < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>>. Acesso em: 18 jul. 2015.

WOLFFENBUTTEL, B.D , ET. AL. Ethnic Differences in Glycemic Markers in Patients With Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, v.36, n.10, 2013. Disponível em:

<http://care.diabetesjournals.org/content/36/10/2931.full.pdf+html>. Acesso em 12 de junho de 2015.

ZGIBOR, J. C., *et al.* The Association of Diabetes Specialist Care With Health Care Practices and Glycemic Control in Patients With Type 1 Diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, v.23, n. 4, 2000. Disponível em: < <http://care.diabetesjournals.org/content/23/4/472.long>>. Acesso em 15 de junho de 2015.

## ANEXO A ó Relatório para inclusão/renovação de fornecimento de análogos de longa duração



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

### ANEXO II DO PROTOCOLO

#### RELATÓRIO PARA INCLUSÃO/RENOVAÇÃO DE FORNECIMENTO DE ANÁLOGO DE LONGA DURAÇÃO

<input type="checkbox"/> INCLUSÃO		<input type="checkbox"/> RENOV AÇÃO/ MONITORAMENTO	
Município: _____		Data: ____/____/____	
G.R.S.: _____			
<b>1-Identificação do Paciente:</b>			
Nome: _____		Data de Nascimento: ____/____/____	
CID 10: _____		Sexo: ( ) M ( ) F	
Data de diagnóstico: ____/____/____		Tempo de diagnóstico: ( ) meses ( ) anos	
Idade do diagnóstico: ( ) meses ( ) anos			
<b>2-Relatório Médico:</b>			
<b>2.1 Inclusão e Renovação:</b>			
Tratamento atual: ( ) convencional ( ) intensivo / Contagem de carboidratos: ( ) sim ( ) não			
Insulinas Lentas: ( ) NPH ( ) Glargina ( ) Detemir/ doses: _____ unidades/dia			
Insulinas Rápidas/Ultrarápidas: ( ) regular ( ) glulisina, lispro ou asparte/ doses: _____ unidades/dia			
• Indicação do medicamento do análogo: _____			
Dose: _____ unidades/dia Injeção: ( ) 1 vez ( ) Mais de 1 vez			
<b>2.2 Inclusão:</b>			
• Diagnóstico: ( ) DM 1 ( ) DM autoimune latente do adulto –“LADA”			
• Co-morbidades: ( ) Sim ( ) Não			
Relacionadas ao DM (CID 10/citar): _____		Não relacionada diretamente (CID 10/citar): _____	
• Internação: ( ) Sim ( ) Não			
Relacionada ao DM (CID 10/citar): _____		Não relacionada (CID 10/citar): _____	
• Outras informações sobre a doença (sinais e sintomas, presença ou não de cetoacidose e demais informações relacionadas à doença. Se disponíveis, anexar laudos de internação)			
_____			
<b>Exames:</b>			
Glicemia em jejum dosada em laboratório*: _____ mg/dL		Data ____/____/____	
Glicemia em jejum dosada em laboratório*: _____ mg/dL		Data ____/____/____	
Dosagem da hemoglobina glicosilada*: _____ %		Data ____/____/____	
Dosagem da hemoglobina glicosilada*: _____ %		Data ____/____/____	
Auto-anticorpos (LADA)		Data ____/____/____	
• Anti Insulina: _____ U/mL			
• Anti GAD: _____ U/mL			
• Anti IA <sub>2</sub> : _____ U/mL			
Dosagem de Peptídeo C (LADA): _____ ng/mL		Data ____/____/____	
<b>2.3 Renovação:</b>			
Justificativa para manutenção de análogos de insulinas de longa duração (descrever detalhadamente os benefícios do uso do análogo de longa duração – <i>observar os critérios de suspensão do fornecimento no protocolo</i> ).			
_____			
Justificativa em caso de intercorrências que possam piorar o controle glicêmico. ( <b>Descrever detalhadamente e anexar documentação</b> ).			
_____			
Glicemia em jejum dosada em laboratório*: _____ mg/dL		Data ____/____/____	
Dosagem da hemoglobina glicosilada*: _____ %		Data ____/____/____	
<b>2.4 Justificativa para ajuste de dose:</b>			
_____			
Intervalo médio de consultas do paciente em meses: _____			
OBS: Anexar resultados impressos originais do laboratório * Intervalo mínimo de 3 a 4 meses entre estes e os últimos exames			
<b>Assumo Integral responsabilidade pela veracidade das informações prestadas.</b>			
_____		____/____/____	
Assinatura e carimbo do médico		Data	

## ANEXO B ó Laudo de solicitação, avaliação e autorização de medicamentos

 Sistema Único de Saúde Ministério da Saúde Secretaria de Estado da Saúde	
COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA	
LAUDO DE SOLICITAÇÃO, AVALIAÇÃO E AUTORIZAÇÃO DE MEDICAMENTO(S)	
SOLICITAÇÃO DE MEDICAMENTO(S)	
CAMPOS DE PREENCHIMENTO EXCLUSIVO PELO MÉDICO SOLICITANTE	
1- Número do CNES* <input type="text"/>	2- Nome do estabelecimento de saúde solicitante <input type="text"/>
3- Nome completo do Paciente* <input type="text"/>	5- Peso do paciente* <input type="text"/> kg
4- Nome da Mãe do Paciente* <input type="text"/>	6- Altura do paciente* <input type="text"/> cm
7- Medicamento(s)*	8- Quantidade solicitada*
	1º mês    2º mês    3º mês
1 <input type="text"/>	<input type="text"/>
2 <input type="text"/>	<input type="text"/>
3 <input type="text"/>	<input type="text"/>
4 <input type="text"/>	<input type="text"/>
5 <input type="text"/>	<input type="text"/>
9- CID-10* <input type="text"/>	10- Diagnóstico <input type="text"/>
11- Anamnese* <input type="text"/>	
12- Paciente realizou tratamento prévio ou está em tratamento da doença?*	
<input type="checkbox"/> SIM. Relatar. <input type="checkbox"/> NÃO	
13- Atestado de capacidade* A solicitação do medicamento deverá ser realizada pelo paciente. Entretanto, fica dispensada a obrigatoriedade da presença física do paciente considerado incapaz de acordo com os artigos 3º e 4º do Código Civil. O paciente é considerado incapaz? <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> SIM. Indicar o nome do responsável pelo paciente, o qual poderá realizar a solicitação do medicamento <input type="text"/>	
Nome do responsável	
14- Nome do médico solicitante* <input type="text"/>	17- Assinatura e carimbo do médico* <input type="text"/>
15- Número do Cartão Nacional de Saúde (CNS) do médico solicitante* <input type="text"/>	16- Data da solicitação* <input type="text"/>
18- CAMPOS ABAIXO PREENCHIDOS POR*: <input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Mãe do paciente <input type="checkbox"/> Responsável (deserto no Item 13) <input type="checkbox"/> Médico solicitante <input type="checkbox"/> Outro, informar nome: <input type="text"/> e CPF <input type="text"/>	
19- Raça/Cor/Etnia informado pelo paciente ou responsável* <input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Amarela <input type="checkbox"/> Preta <input type="checkbox"/> Indígena. Informar Etnia: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Parda <input type="checkbox"/> Sem informação	20- Telefone(s) para contato do paciente <input type="text"/>
21- Número do documento do paciente <input type="checkbox"/> CPF ou <input type="checkbox"/> CNS <input type="text"/>	23- Assinatura do responsável pelo preenchimento* <input type="text"/>
22- Correio eletrônico do paciente <input type="text"/>	

\* CAMPOS DE PREENCHIMENTO OBRIGATORIO